

**Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum  
Wydział Lekarski**

**Maciej Rozwadowski**

**ANALIZA METOD I WYNIKÓW LECZENIA  
CHORYCH NA RAKA DNA JAMY USTNEJ**

*Praca doktorska*

**Promotor: Prof. dr hab. med. Jan Zapala**

**Pracę wykonano w Katedrze i Klinice Chirurgii  
Czaszkowo- Szcękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej  
Instytutu Stomatologii  
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum**

**Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Jan Zapala  
Dyrektor Instytutu: Prof. dr hab. n. med. Joanna Zarzecka**

**Kraków, 2019**



## SPIS TREŚCI

<b>Wykaz skrótów</b>	<b>4</b>
<b>I. Wstęp</b>	<b>5</b>
1. Rak płaskonabłonkowy dna jamy ustnej	5
1.1. Epidemiologia	8
1.2. Etiologia	11
1.3. Symptomatologia	14
1.4. Diagnostyka	16
1.5. Stopień zaawansowania TNM	18
2. Metody leczenia raka dna jamy ustnej	21
2.1. Wytyczne leczenia raka dna jamy ustnej	21
2.2. Leczenie indukcyjne/neoadjuwantowe	25
2.3. Leczenie uzupełniające	25
2.4. Resekcja żuchwy u chorych na raka dna jamy ustnej	26
2.5. Kontrole onkologiczne po leczeniu nowotworów jamy ustnej	27
3. Rokowanie	28
<b>II. Cel pracy</b>	<b>29</b>
<b>III. Materiał i metody</b>	<b>30</b>
1. Materiał chorych	30
2. Metody oceny jakości życia	31
2. Metody statystyczne	31
<b>IV. Wyniki leczenia z analizą</b>	<b>32</b>
1. Wyniki z analizą statystyczną grupy	32

2. Jakość życia	87
<b>V. Dyskusja</b>	<b>90</b>
1. Leczenie chirurgiczne	92
2. Postępowanie z węzłami chłonny szyi	93
3. Leczenie uzupełniające	94
4. Obserwacja – wznowy	95
5. Ocena przeżyć 5-letnich i rokowania	96
<b>VI. Wnioski</b>	<b>99</b>
<b>VII. Załączniki</b>	<b>100</b>
<b>VIII. Streszczenie</b>	<b>108</b>
<b>IX. Summary</b>	<b>109</b>
<b>X. Spis Rycin</b>	<b>110</b>
<b>XI. Spis Tabel</b>	<b>113</b>
<b>XII. Bibliografia</b>	<b>116</b>

## **WYKAZ SKRÓTÓW:**

**SCC** - squamous cell carcinoma, carcinoma planoepitheliale, rak płaskonabłonkowy

**IMRT** - Intensity Modulated Radiation Therapy, radioterapia z modulacją intensywności wiązki

**AJCC** - American Joint Committee on Cancer

**UICC** - Union Internationale Contre le Cancer

**NCCN** - National Comprehensive Cancer Network

**DOI** – Depth of invasion – głębokość naciekania

**ECS** - Extracapsular spread, naciekanie poza torebkę węzła chłonnego

**ENE** – Extranodal extension, naciekanie poza torebkę węzła chłonnego

**RTH** - radioterapia

**CRTH** - chemio-radioterapia

**CHT** - chemioterapia

**SHND** - supra-hyoid neck dissection, limfangiektomia nadnykowa

**SOHND** - supra-omo-hyoid neck dissection, limfangiektomia nadłopatkowo-gnykowa

**RND** - radical neck dissection, radykalne usunięcie układu chłonnego szyi

**mRND** – zmodyfikowane radykalne usunięcie układu chłonnego szyi

**INTRA** – śródoperacyjne badanie histopatologiczne

**cis-Pt + 5FU** – cis-platyna + 5-fluorouracyl

**wpspg** – wolny przeszczep skóry pośredniej grubości

**MSO** – mięsień mostkowo-obojczykowo-sutkowy

**CT lub TK** – tomografia komputerowa

**USG** - ultrasonografia

**RM** – rezonans magnetyczny

**OPG** – rentgen pantomograficzny

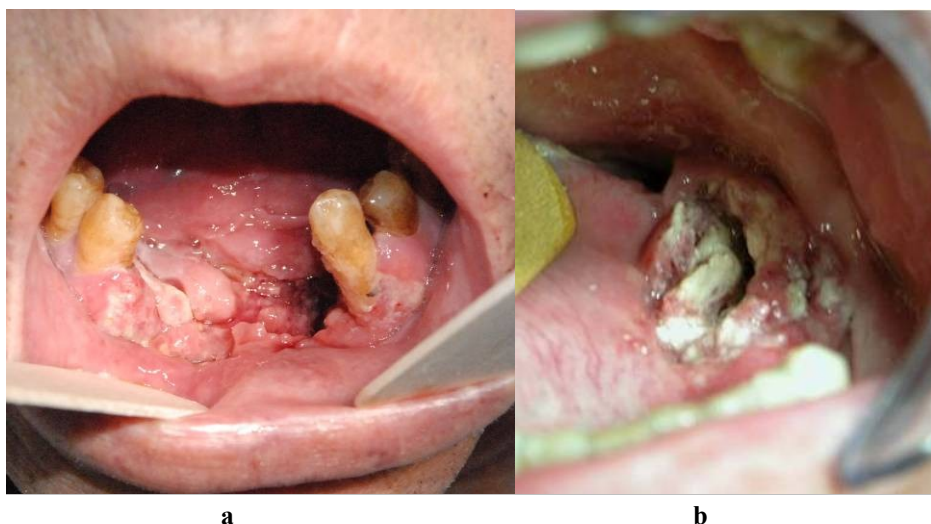
## I. WSTĘP

### 1. Rak płaskonabłonkowy dna jamy ustnej

Dno jamy ustnej jest drugim co do częstości miejscem występowania nowotworów złośliwych wywodzących się z błony śluzowej jamy ustnej. Ponad 95% nowotworów złośliwych tej okolicy to rak płaskonabłonkowy [1], pozostałe 5% rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczołowo-torbielowaty oraz nowotwory nienabłonkowe jak czerniak złośliwy, chłoniak, mięsak, które występują rzadziej.

Rak płaskonabłonkowy (squamous cell carcinoma- SCC, carcinoma planoepitheliale) pochodzenia nabłonkowego, należy do najczęściej występujących u człowieka nowotworów złośliwych zlokalizowanych w wielu narządach, takich jak płuca, gruczoł krokowy, pęcherz moczowy, szyjka macicy, przełyk czy skóra [2-9]. W obrębie głowy i szyi rak płaskonabłonkowy występuje w jamie ustnej, krtani, tchawicy, gardle, jamie nosowej, zatokach przynosowych, oraz niezwykle rzadko, w tarczycy [9,10]. Odznacza się różnym stopniem zróżnicowania histologicznego określanym G (GI, GII, GIII – odpowiednio jako wysoko, średnio i nisko zróżnicowany). Najczęściej spotykane są raki średnio zróżnicowane (GII), które mogą przybierać formę endofityczną lub wrzodziejącą (rycina 1).

Klasyfikację Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2005 roku raka płaskonabłonkowego jamy ustnej wraz z podtypami histologicznymi przedstawiono w tabeli I [10].



Rycina 1. Rak płaskonabłonkowy dna jamy ustnej. Postać endofityczna (a). Postać wrzodziejąca (b). (Z materiału Katedry i Kliniki Chirurgii Czaszkowo- Szcękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Instytutu Stomatologii UJ CM)

Tabela I. Złośliwe nowotwory nabłonkowe jamy ustnej wg klasyfikacji WHO [10].

<b>Rak płaskonabłonkowy</b> (SCC- squamous cell carcinoma, carcinoma planoepitheliale)
Rak płaskonabłonkowy brodawkowaty- verrucous carcinoma
Rak płaskonabłonkowy bazaloidalny - basaloid squamous cell carcinoma
Rak płaskonabłonkowy brodawkowaty- papillary squamous cell carcinoma
Rak płaskonabłonkowy wrzecionowatokomórkowy- spindle cell carcinoma
Rak płaskonabłonkowy akantolityczny- acantholytic squamous cell carcinoma
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy- adenosquamous carcinoma
Carcinoma cuniculatum
<b>Rak niezróżnicowany</b> (carcinoma nondifferentiatum, lymphoepithelial carcinoma, undifferentiated carcinoma, poorly differentiated squamous cell carcinoma)
<b>Raki drobnych gruczołów ślinowych</b>

**Rak płaskonabłonkowy brodawkowy** (verrucous carcinoma, carcinoma verrucosum), opisany w 1948 roku przez Ackermana, jako wysoko zróżnicowana postać raka płaskonabłonkowego (guz Ackermana). Cechuje się egzofitycznym, powolnym wzrostem, sporadycznie daje przerzuty [11]. Występuje częściej u mężczyzn, powyżej 60 roku życia. Leczeniem z wyboru jest usunięcie chirurgiczne ogniska pierwotnego, bez konieczności wykonania zabiegu węzłowego. Przeżycie 5-letnie wynosi od 80 do 90% [10,12,13].

**Rak płaskonabłonkowy bazaloidalny** (basaloid squamous cell carcinoma, carcinoma planoepitheliale basaloides) jest nisko zróżnicowaną postacią raka płaskonabłonkowego. Występuje głównie u mężczyzn w podeszłym wieku. Charakteryzuje się szybkim wzrostem, wysokim ryzykiem wznowy miejscowej oraz możliwością powstawania przerzutów regionalnych i odległych, głównie do płuc i wątroby [14-16].

**Rak płaskonabłonkowy brodawczakowaty** (papillary squamous cell carcinoma, carcinoma planoepitheliale papillare) powstaje najczęściej na podłożu brodawkowego rozrostu błony śluzowej lub brodawczaka płaskonabłonkowego. Cechuje się dość wysokim, bo około 25% odsetkiem wznowy miejscowej. Przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych jak i odległe przerzuty występują rzadko [10,17].

**Rak płaskonabłonkowy wrzecionowatokomórkowy** (spindle cell carcinoma, carcinoma planoepitheliale fusocellulare) histologicznie charakteryzuje się połączeniem komponenty nabłonkowej jak i mezenchymalnej. Jest to nowotwór nisko zróżnicowany, często daje przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych i cechuje się wysokim – 75% odsetkiem wznowy miejscowej. W związku z tym wymagana jest resekcja ogniska pierwotnego z marginesem większym niż 20 mm [10,18,19].

**Rak płaskonabłonkowy akantolityczny** (acantholytic squamous cell carcinoma) opisany w 1947 roku przez Levera [20]. W obrębie jamy ustnej występuje bardzo rzadko, najczęściej dotyczy skóry. Histologicznie jego budowa akantolityczna tworzy rzekomo gruczołowe i naczyniowe przestrzenie. Rokowanie jest podobne jak w raku płaskonabłonkowym [10,12,20-22].

**Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy** (adenosquamous carcinoma), który różnicuje się w kierunku raka płaskonabłonkowego oraz gruczolakoraka. Jest to agresywna postać raka



o wysokim ryzyku wznowy miejscowej oraz wystąpienia przerzutów regionalnych i odległych. Przeżycia 5-letnie osiągają 15-25% chorych [10,23,24].

**Carcinoma cuniculatum** wcześniej klasyfikowany jako rak brodawkowy, to rzadka postać raka płaskonabłonkowego. Pierwszy przypadek tego nowotworu, w zakresie skóry został opisany w 1954 roku przez Arid i wsp. [25], a w jamie ustnej przez Fliegera oraz Owińskiego w 1977 roku [26]. Nowotwór ten jest wysoko zróżnicowaną postacią raka płaskonabłonkowego i cechuje go powolny, egzofityczny wzrost oraz stosunkowo niewielkie ryzyko przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych [10,27].

### **1.1. Epidemiologia**

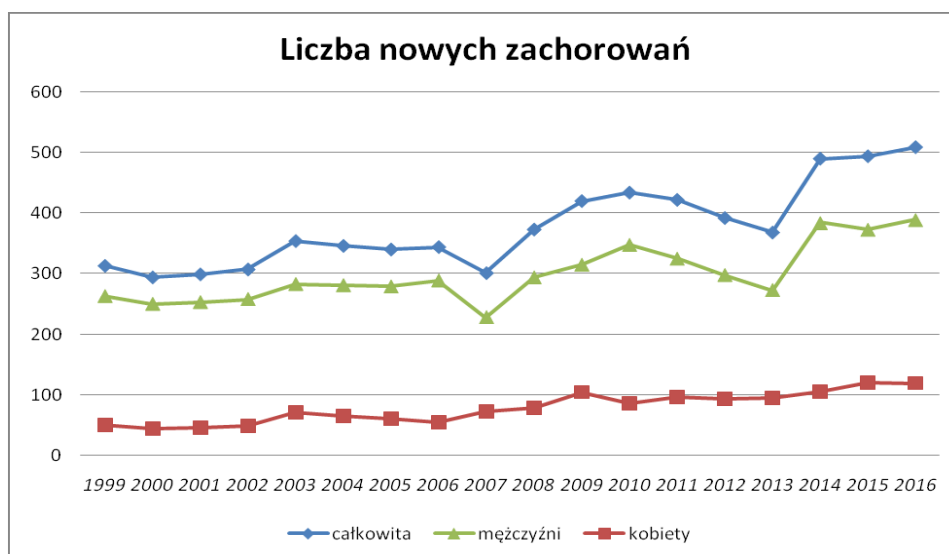
Około 30% nowotworów złośliwych jamy ustnej i warg umiejscowione jest w obrębie dna jamy ustnej [10,28,29,30,31]. Rak dna jamy ustnej stanowi 0.25% wszystkich nowotworów złośliwych występujących u człowieka [29].

W 2012 roku na świecie odnotowano 300 373 przypadki nowych zachorowań na nowotwory złośliwe warg i jamy ustnej, co stanowiło 2.1% wszystkich nowotworów złośliwych nie uwzględniając czerniaka. Wystąpiło 198 975 zachorowań u mężczyzn i 101 398 u kobiet, odpowiednio 2.7% i 1.5% wszystkich nowotworów złośliwych u danej płci. Liczba zgonów z powodu nowotworów o tym umiejscowieniu wyniosła 145 328 przypadków [29].

Najwyższą zachorowalność na nowotwory złośliwe warg i jamy ustnej na świecie względem surowego współczynnika zachorowalności (liczba zachorowań w roku na 100 000 osób populacji) stwierdzono w 2012 roku na Węgrzech (15,3), Papui Nowej Gwinei (14,0) i Sri Lance (12,6), najniższą w Gujanie Francuskiej (0,0), Gambii (0,2) oraz na Wyspach Zielonego Przylądka (0,4) [29]. Polska pod względem zachorowalności na nowotwory złośliwe warg i jamy ustnej znajdowała się w 2012 roku na 21 miejscu na świecie i na 15 miejscu w Europie, ze współczynnikiem zachorowalności wynoszącym 8,5 co stanowi 3261 nowych zachorowań [29]. Warty odnotowania jest fakt istotnego

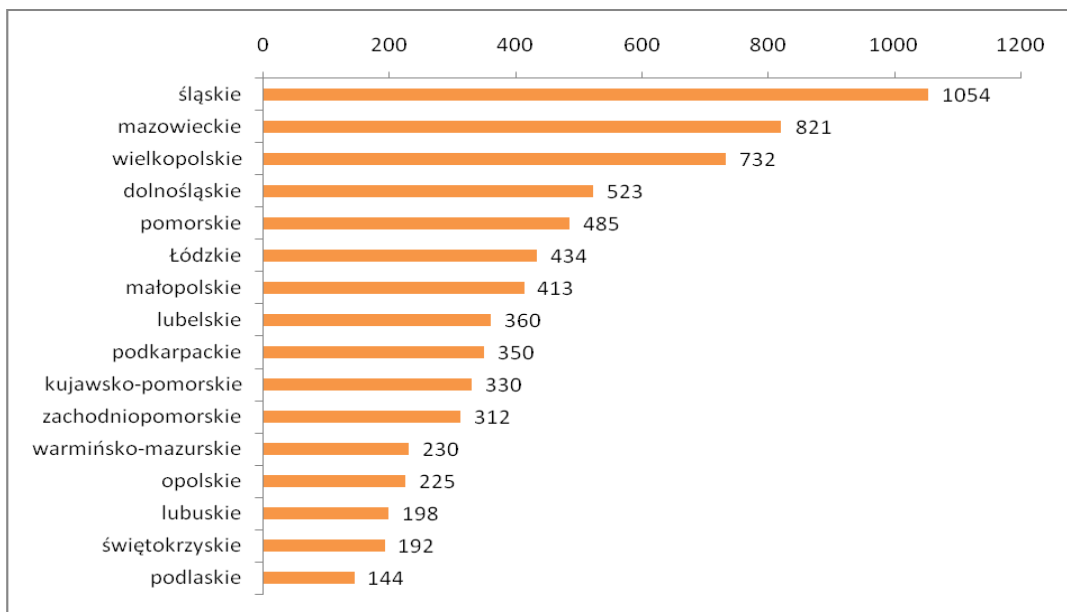
wzrostu współczynnika zachorowalności w Polsce w porównaniu z 2008 rokiem kiedy współczynnik ten wynosił 6,63 [29].

Zachorowalność na raka dna jamy ustnej w Polsce wyniosła w 2010 roku 1.13 przypadków na 100 000 populacji, były to 434 nowe zachorowania [30]. W porównaniu do roku 2000 nastąpił wzrost zachorowań o 47% (294 nowe przypadki) [30]. W 2012 roku zabserwowano spadek nowych zachorowań o 10%, w porównaniu z rokiem 2010, do liczby 392 przypadków (rycina 2) [30]. Na przestrzeni dwunastu lat uległa również zmianie proporcja zachorowań względem płci. W 2000 roku, rak dna jamy ustnej występował 5-krotnie częściej u mężczyzn (M) niż u kobiet (K) (M:K = 250:44) [10,30]. Natomiast w 2012 roku stwierdzono już tylko 3 razy więcej nowych zachorowań u mężczyzn niż u kobiet (M:K = 298:94) [30].

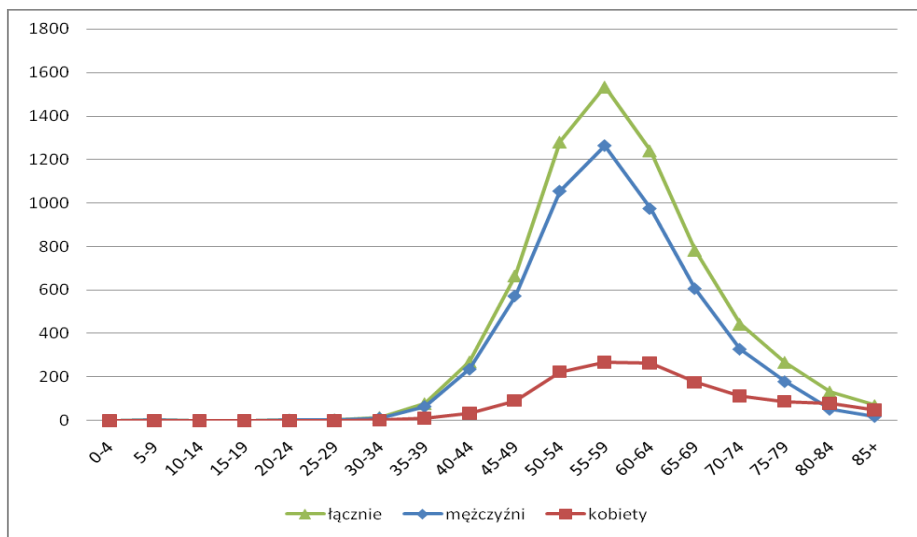


**Rycina 2. Liczba nowych zachorowań na raka dna jamy ustnej w Polsce w latach 1999-2016. Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [30].**

Najwyższą zachorowalność na nowotwory złośliwe dna jamy ustnej w latach 1999-2016 odnotowano w województwach: śląskim (1054), mazowieckim (821) oraz wielkopolskim (732), najniższą w podlaskim (144) (rycina 3) [30,32,33].



**Rycina 3. Liczba nowych zachorowań na raka dna jamy ustnej w poszczególnych województwach w latach 1999-2016. Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [30].**



**Rycina 4. Rozkład wieku nowych zachorowań na raka dna jamy ustnej w Polsce w latach 1999-2016. Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [30].**

Najwyższą zachorowalność stwierdza się pomiędzy 50 a 64 rokiem życia (rycina 4) [30]. Tabela II prezentuje rozkład zachorowań na raka dna jamy ustnej w kategoriach wiekowych.

**Tabela II. Rozkład wieku nowych zachorowań na raka dna jamy ustnej w Polsce w latach 1999-2016. Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [30].**

Wiek lata	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+
Liczba	2	1	9	95	937	2815	2025	713	203

## 1.2. Etiologia

Istotnym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi raka płaskonabłonkowego jamy ustnej jest palenie lub żucie tytoniu, a ryzyko metaplastyki nowotworowej uzależnione jest od częstości i czasu ekspozycji [34-39]. Ryzyko zachorowania na raka jamy ustnej u osób palących tytoń według oceny różnych autorów wynosi od 1.2 do 29.4. U osób, które skończyły z nałogiem palenia tytoniu, ryzyko wystąpienia raka jamy ustnej dopiero po dziesięciu latach, jest porównywalne do osób niepalących [36,40,41]. Kolejnym czynnikiem jest żucie betelu, szczególnie rozpowszechnione w Azji Południowej. W Indiach, nałóg ten przyczynia się do powstania prawie 50% raków jamy ustnej u mężczyzn i ponad 90% u kobiet [34,42]. Współczynnik ryzyka wystąpienia raka jamy ustnej u osób żujących betel sięga od 2 do 60 [34,35,41,42]. Kolejnym istotnym czynnikiem ryzyka sprzyjającym rozwojowi raka jamy ustnej jest również alkohol [43]. Jego karcinogenne działanie wyróżnia się kilkoma patomechanizmami. Alkohol, jako rozpuszczalnik, może prowadzić do wzrostu przepuszczalności błony śluzowej, ułatwiając penetrację innych substancji rakotwórczych. Pod wpływem dehydrogenazy alkoholowej etanol metabolizowany jest do rakotwórczego aldehydu octowego [44-46]. Homann N i wsp. w swoim badaniu wykazali podwyższone stężenie aldehydu octowego w ślinie u osób spożywających alkohol [47]. Zwiększoną akumulację aldehydu octowego

potwierdzono również w przypadku leukoplakii oraz w komórkach raka płaskonabłonkowego błony śluzowej jamy ustnej [48]. Przewlekłe spożycie alkoholu prowadzi do nagromadzenia tłuszczu w komórkach wydzielniczych gruczołów ślinowych, tworzą się nacieki zapalne doprowadzając do zmniejszenia zdolności wydzielniczej ślinianek [49]. Wynikiem sialopenii jest upośledzone oczyszczanie jamy ustnej, co zwiększa stężenie możliwych substancji rakotwórczych na błonie śluzowej. Codzienne spożywanie około 50 g etanolu zwiększa ryzyko rozwoju raka jamy ustnej, gardła, krtani oraz przełyku 2-3 krotnie w porównaniu z osobami niespożywającymi alkoholu [43]. Równoczesne spożywanie alkoholu oraz palenie tytoniu powoduje zwielokrotniony wzrost ryzyka zachorowania na raka [34,38-40,43,50,51]. Dowiedziono, iż tygodniowe spożywanie 77 drinków z wypalaniem 25 papierosów dziennie powoduje wzrost współczynnika ryzyka zachorowania na raka do wartości 227,8 [51]. Ponadto zła higiena jamy ustnej prowadząca do wzrostu stężenia aldehydu octowego w ślinie oraz jego akumulację na powierzchni błony śluzowej potęguje kancerogeny wpływ używania alkoholu i tytoniu [42,52-54]. Coraz częściej można również spotkać opracowania analizujące etiologię oraz epidemiologię raka jamy ustnej u osób nie palących i nie pijących alkoholu. W tej grupie zmiana nowotworowa częściej lokalizuje się w języku lub w obrębie dziąsła oraz policzka, w porównaniu do osób przyjmujących w/w używki, gdzie zmiany częściej powstają w obrębie dna jamy ustnej oraz trójkąta zatrzonowcowego [55]. W grupie nie palących tytoniu oraz nie spożywających alkoholu znajduje się większy odsetek kobiet oraz niższy jest wiek chorych w porównaniu do drugiej grupy [55]. Wpływ na ograniczenie ryzyka zachorowalności może mieć zrównoważona dieta. Efekt ochronny zbilansowanej diety bogatej w owoce i warzywa potwierdzono w wielu badaniach [56,57]. Dzienna konsumpcja 50 g warzyw nieskrobiowych zmniejsza ryzyko wystąpienia raka jamy ustnej o 28%, 100 g owoców ogółem o 18%, natomiast 50 g owoców cytrusowych zmniejsza ryzyko o 24% [56].

Ważnym czynnikiem karcinogenym sprzyjającym powstaniu raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, jak wykazano, ma wpływ podłoże infekcyjne, wynikające z zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV- human papilloma virus), a zwłaszcza genotypami o wysokim potencjale onkogennym, takimi jak HPV 16 i 18 [58-62]. Potwierdzono obecność wirusa HPV w około 30% raków płaskonabłonkowych jamy

ustnej, głównie w raku brodawkowatym (verrucous carcinoma) [59]. Obecność wirusa HPV u blisko 44% przypadków stwierdzana jest w raku migdałków [63]. W przypadku infekcji wirusem HPV ryzyko wystąpienia raka płaskonabłonkowego jamy ustnej jest czterokrotnie wyższe niż u osób niezakażonych. Wzrasta również ryzyko powstania zmian przednowotworowych, czterokrotnie w przypadku leukoplakii oraz pięciokrotnie w liszaju płaskim [60]. Zaobserwowano, iż pomimo znacznego zaawansowania choroby z przerzutami do węzłów chłonnych u chorych z guzami HPV-pozytywnymi, uzyskano znacznie lepsze wyniki leczenia od chorych HPV-ujemnych pod względem wystąpienia wznowy i przeżycia [58,61,64]. Na ten wynik miał wpływ niższy wiek chorych HPV-dodatnich, lepszy ogólny stan zdrowia, brak dodatkowych obciążeń oraz brak wpływu innych czynników karcinogennych, jak palenie tytoniu czy spożywanie alkoholu. Ponadto stwierdzono większą promienioczułość zmian HPV-dodatnich, co zwiększa skuteczność zastosowanego leczenia uzupełniającego [58]. W przypadku chorych zakażonych wirusem HIV również stwierdzono częstsze występowanie raka płaskonabłonkowego jamy ustnej. W tej grupie rak płaskonabłonkowy głowy i szyi, to pod względem częstotliwości występowania, trzeci najczęściej występujący nowotwór złośliwy, po mięsaku Kaposiego oraz chłoniakach nieziarniczych [12]. Zakażenie wirusem HIV wpływa na powstanie raków płaskonabłonkowych, najpewniej pośrednio, poprzez immunosupresję i koinfekcję wirusem HPV [65].

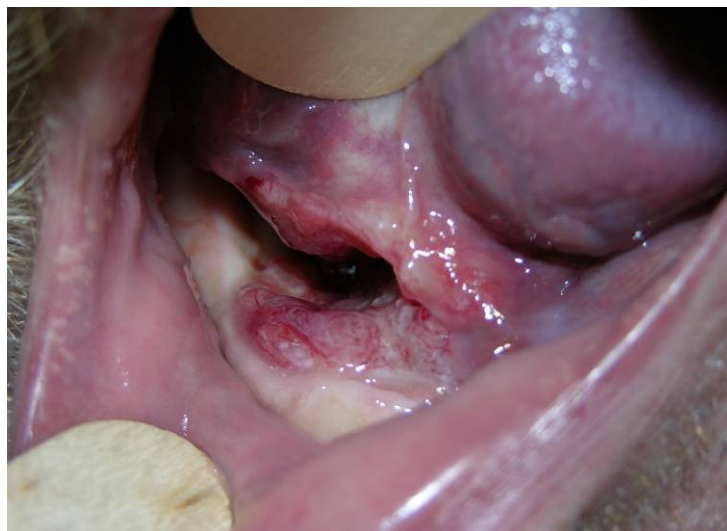
Wśród pozostałych czynników ryzyka należy wymienić złą higienę jamy ustnej, przewlekłe, nieleczone stany zapalne, ale także urazy mechaniczne związane z nieprawidłowymi uzupełnieniami protetycznymi czy obecnością ostrych brzegów koron zębów lub wypełnień. Zakażenia wirusami onkogennymi jak np. EBV, niedożywienie, immunosupresja, czy przebyta radioterapia mogą stanowić podłoże dla inicjacji nowotworowej [10]. Uwarunkowania genetyczne są istotnym czynnikiem ryzyka. Wykazano, że wystąpienie polimorfizmu genów CYP1A1, NFKB1, GSTM1 i NFKBIA istotnie zwiększa ryzyko kancerogenezy [10,62,66,67]. Również u osób z rakiem jamy ustnej obserwuje się zmiany genetyczne, takie jak inaktywacja genów supresorowych p53 i p16, aktywacja proto-onkogenów (cyklina D1, myc, RAS, EGFR) [62,66].

### 1.3. Symptomatologia

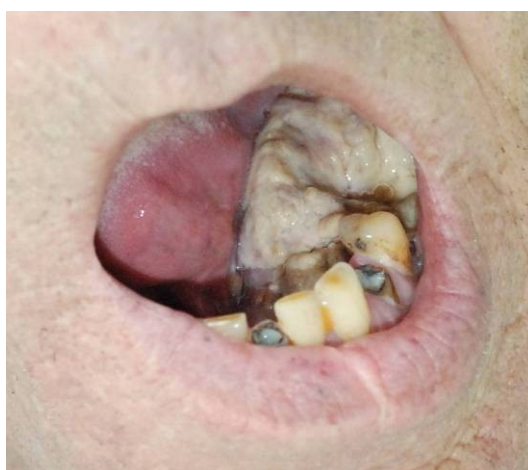
Rak płaskonabłonkowy dna jamy ustnej najczęściej rozwija się de novo lub na podłożu stanów przedrakowych, jakimi są, leukoplakia, liszaj płaski czy rzadziej erytroplakia [10,69-71]. Chorzy najczęściej zgłaszają się po kilku miesiącach od powstania zmiany, ponieważ początkowe etapy rozwoju ogniska nowotworowego są często bezobjawowe. Wczesne stopnie zaawansowania klinicznego nowotworu (0°, 1°) u wielu pacjentów maskują się pod postacią ogniska zaczerwienienia czy rozrostu błony śluzowej z nadmiernym rogowaceniem lub pod postacią niewielkich rozmiarów owrzodzenia, niepowodującego dolegliwości bólowych (Rycina 5). W wyższych stopniach zaawansowania choroby nowotworowej (II°, III°), w okolicy podjęzykowej widoczne jest wyraźne owrzodzenie o wałowatych brzegach, najczęściej w odcinku przednio-bocznym (rycina 6). Zmiana szybko powiększa się i wczesnie nacieka język i/lub żuchwę (IV°), co przy nadkażeniu mieszaną florą bakteryjną jamy ustnej, wywołuje współistniejący stan zapalny, który z kolei powoduje ból i trudności w mówieniu oraz jedzeniu (rycina 7). Nowotwór naciekający żuchwę może również powodować rozchwianie zębów objętych zmianą, czy nawet doprowadzić do patologicznego złamania kości, a naciekając skórę, tworzyć przetoki zewnątrzustne, sprawiając niekiedy trudności w określeniu punktu wyjścia nowotworu.



**Rycina 5. Rak płaskonabłonkowy dna jamy ustnej w stopniu zaawansowania T2. (z materiału Katedry i Kliniki Chirurgii Czaszkowo- Szcękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Instytutu Stomatologii UJ CM)**



**Rycina 6. Typowy obraz kliniczny – szczelinowate owrzodzenie dna jamy ustnej. (z materiału Katedry i Kliniki Chirurgii Czaszkowo- Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Instytutu Stomatologii UJ CM)**



**Rycina 7. IV stopień zaawansowania klinicznego raka dna jamy ustnej z naciekaniem żuchwy oraz języka. (Z materiału Katedry i Kliniki Chirurgii Czaszkowo- Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Instytutu Stomatologii UJ CM)**

W raku dna jamy ustnej wczesnie występują przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych. U około 45.5% chorych w momencie rozpoznania ogniska pierwotnego stwierdza się przerzuty do węzłów chłonnych, najczęściej do I-III przedziału węzłowego [72]. Niekiedy, pierwszym objawem klinicznym raka tylnej części dna jamy ustnej, jest guz przerzutowy na szyi (rycina 8).





**Rycina 8. Topografia przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych u chorego z rakiem dna jamy ustnej. (Z materiału Katedry i Kliniki Chirurgii Czaszkowo- Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Instytutu Stomatologii UJ CM)**

Ze względu na dostępność i możliwość badania klinicznego jamy ustnej przez lekarzy laryngologów, stomatologów, czy lekarzy pierwszego kontaktu, wydaje się, że nowotwory dna jamy ustnej powinny być wykrywane już we wczesnych stadiach. U chorych z grupy podwyższonego ryzyka oraz u tych, którzy w wywiadzie rodzinnym potwierdzają występowanie choroby nowotworowej należy w trakcie każdego badania zachować czujność onkologiczną. W standardzie postępowania z każdą podejrzaną zmianą błony śluzowej jamy ustnej, która nie ulega wygojeniu mimo zastosowanego przez 14 dni leczenia zachowawczego, powinna znaleźć się weryfikacja histologiczna zmiany.

#### **1.4. Diagnostyka**

W diagnostyce raków jamy ustnej obowiązuje ocena ogniska pierwotnego, węzłów chłonnych lokoregionalnych oraz wykluczenie ewentualnych odległych przerzutów. Zakres ogniska pierwotnego określany jest na podstawie badania przedmiotowego, badania laryngologicznego, badania radiologicznego żuchwy (rtg pantomograficzne – rycina 9), tomografii komputerowej, pozwalającej ocenić ewentualne naciekanie struktur okolicznych (przede wszystkim kości) [31,73], a dla oceny nacieku tkanek miękkich rezonans magnetyczny [31,73,74,75]. Wykonanie Tomografii komputerowej głowy i szyi przed rozpoczęciem leczenia chirurgicznego jest niezbędne celem właściwego

zaplanowania radioterapii z modulacją intensywności wiązki (IMRT) [73-78]. W ocenie ogniska pierwotnego bezwzględnie konieczne jest uzyskanie rozpoznania histologicznego na podstawie wycinka z owrzodzenia. Węzły chłonne szyi oceniane są na podstawie badania przedmiotowego, ultrasonografii układu chłonnego szyi, tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego [31,74]. Bardziej szczegółowym badaniem ultrasonograficznym o coraz większej wartości klinicznej jest elastografia [79,80]. W wybranych przypadkach przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych mogą być potwierdzone drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej lub wykonywanej pod kontrolą USG.



**Rycina 9. Zdjęcie pantomograficzne chorego z rakiem dna jamy ustnej. Strzałką zaznaczono zniszczenie przez nacieki nowotworowe kości żuchwy. (Z materiału Katedry i Kliniki Chirurgii Czaszkowo- Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Instytutu Stomatologii UJ CM)**

Raki zlokalizowane w przednim odcinku dna jamy ustnej przerzucają w pierwszej kolejności do I poziomu węzłowego szyi, a zlokalizowane w bocznej i tylnej części dna do II poziomu węzłowego szyi. Przerzuty do IV oraz V poziomu szyi są zdecydowanie rzadsze, i występują odpowiednio w 16.1% oraz 2.7% przypadków [72]. Ze względu na charakter unaczynienia chłonnego, w rakach przedniej części dna jamy przekraczających linię pośrodkową, przerzuty węzłowe mogą występować obustronnie (28.6%) lub jedynie po stronie przeciwnej do głównej masy guza (3.6%) [72,81-83].

Celem wykluczenia przerzutów odległych standardem jest wykonanie ultrasonografii jamy brzusznej oraz zdjęcia radiologicznego klatki piersiowej w dwóch projekcjach, PA i bocznej, a w razie wątpliwości Tomografii komputerowej klatki

piersiowej. Ze względu na agresywny przebieg raka dna jamy ustnej coraz częściej wykonuje się tomografię komputerową klatki piersiowej i jamy brzusznej [84]. Również w przypadkach zaawansowanych, tj. III-IV stopniu wg AJCC, kiedy jest największe ryzyko przerzutów odległych, należy rozważyć wykonanie badania pozytonową tomografią emisyjną (PET/CT) celem wykluczenia rozsiewu nowotworu oraz ustalenia właściwego planu leczenia [31,73,78,85].

### **1.5 Stopień zaawansowania TNM**

W leczeniu nowotworów złośliwych obowiązuje ustalenie stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania wg. klasyfikacji TNM, która pierwotnie ustalona, pozostaje niezmienną w trakcie leczenia choroby nowotworowej [10,86,87]. Celem ustalenia właściwego planu leczenia pomocne są inne klasyfikacje, z czego najczęściej używana Amerykańskiej Unii do Walki z Rakiem AJCC czy obecnie o znaczeniu historycznym klasyfikacja wg. Koszarawskiego.

Klasyfikacja ta została opracowana i wdrożona do powszechnego użycia w 1958 roku przez Międzynarodową Unię Przeciwrakową (Union Internationale Contre le Cancer – UICC).

Wyróżnia się klasyfikację kliniczną (cTNM), która jest ustalona przed rozpoczęciem leczenia oraz pooperacyjną (pTNM), ustaloną na podstawie badania histopatologicznego preparatu operacyjnego. Może się ona różnić podstopnia zaawansowania ustalonego przed leczeniem. Cechę pN ustala się, jeżeli w preparacie operacyjnym znaleziono wystarczającą ilość węzłów chłonnych. Dla selektywnego zabiegu węzłowego (poziomy I, II, III) jest to co najmniej 6, a w przypadku operacji radykalnej (poziomy I-V), przynajmniej 10 węzłów chłonnych [84,86]. W siódmej wersji klasyfikacji TNM z 2009 roku usunięto kategorię cMx oraz pMx (nie można ocenić przerzutów odległych), gdyż na podstawie badania klinicznego oraz podstawowej diagnostyki obrazowej należy każdorazowo ocenić cechę M. W przypadku cechy cM1, jeżeli badanie histopatologiczne wykluczy obecność przerzutu odległego, należy zmienić kategorię na cM0, a nie określać jako kategorię pM0, ponieważ jest ona ustalana jedynie w przypadku wykonania sekcji zwłok [87].

Klasyfikacja TNM jest okresowo aktualizowana i w ósmej wersji dla raka dna jamy ustnej przedstawia się następująco [1,85,87]:

#### Cecha T –guz - tumor

- Tx nie można ocenić guza pierwotnego
- Tis rak przedinwazyjny
- T1 guz o średnicy do 2 cm z głębokością naciekania (DOI) do 5mm
- T2 guz o średnicy 2 - 4cm w największym wymiarze oraz DOI do 10mm
- T3 guz powyżej 4cm średnicy w największym wymiarze lub DOI >10mm
- T4a guz nacieka warstwę korową kości żuchwy, głębokie (zewnątrzne) mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebienno-językowy i rylcowo-językowy), zatokę szczękową, skórę twarzy
- T4b guz nacieka przestrzeń mięśni żwaczy, wyrostki skrzydłowe albo podstawę czaszki i/lub obejmuje tętnicę szyjną wewnętrzną

#### Cecha N – przerzuty do węzłów chłonnych - nodulus

- Nx — regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
- N0 — brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
- N1 — przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza osiągający w największym wymiarze < 3 cm oraz ENE (naciekanie poza torebkę węzła) (-)
- N2a — przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza osiągający w największym wymiarze > 3 cm, ale < 6 cm oraz ENE (-)
- N2b — przerzuty w wielu węzłach chłonnych po stronie guza, z których żaden nie osiága w największym wymiarze > 6 cm oraz ENE (-)
- N2c — przerzuty obustronnie lub do węzła/węzłów chłonnych po stronie przeciwnej do guza; żaden z nich nie osiága w największym wymiarze > 6 cm oraz ENE (-)
- N3a — przerzuty do węzłów chłonnych osiągające w największym wymiarze > 6 cm oraz ENE (-)
- N3b — przerzuty do jakichkolwiek węzłów z cechą ENE (+)

#### Cecha M – przerzuty odległe - metastasis

- M0 — przerzuty odległe nieobecne
- M1 — przerzuty odległe obecne

Ustalenie stopnia zaawansowania choroby według skali Amerykańskiej Unii do Walki z Rakiem (AJCC), opartej na klasyfikacji TNM, służy ułatwieniu wyboru właściwego leczenia. Przykładem są wytyczne leczenia raka jamy ustnej ustalone przez National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (tabela III).

**Tabela III. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego dla raka jamy ustnej wg AJCC.**

<b>Stopień</b>	<b>Cecha T</b>	<b>Cecha N</b>	<b>Cecha M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
<b>IVA</b>	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
<b>IVB</b>	T4b	Każde N	M0
<b>IVC</b>	Każde T	N3	M0
	Każde T	Każde N	M1

## **2. Metody leczenia raka dna jamy ustnej**

### **2.1. Wytyczne leczenia raka dna jamy ustnej**

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, w przypadku raków płaskonabłonkowych dna jamy ustnej, leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru. Planowanie leczenia onkologicznego powinno odbywać się w zespole wielospecjalistycznym z udziałem chirurga szczękowo-twarzowego lub laryngologa, onkologa klinicznego, radioterapeuty, radiologa, patomorfologa, psychologa klinicznego, dietetyka i pielęgniarki onkologicznej (skład zespołu w wytycznych NCCN). W oparciu o zaawansowanie choroby według klasyfikacji TNM dla T1N0 zalecane jest wycięcie zmiany z marginesem tkanek niezmiennych wraz z wycięciem węzłów chłonnych grup I, II i III szyi po stronie guza. W przypadku niskiego stopnia zróżnicowania (G3) obowiązuje pobranie węzła chłonnego z pogranicza poziomów III i IV do oceny śródoperacyjnej

i ewentualne poszerzenie zakresu usunięcia węzłów chłonnych. Alternatywną metodą jest brachyterapia w dawce całkowitej 66–70 Gy, lecz nie powinna być stosowana przy lokalizacji guza w odległości poniżej 0,5 cm od żuchwy. Dla T2N0 zalecane jest wycięcie zmiany z marginesem tkanek zdrowych wraz z wycięciem węzłów chłonnych grup I, II i III szyi po stronie guza z uzupełniającą radioterapią w zależności od wyniku badania histologicznego. Dla T3–4N0 zalecane jest wycięcie zmiany z marginesem tkanek zdrowych i zależnie od wskazań resekcja części lub połowy żuchwy oraz jednoczesowa rekonstrukcja z użyciem wolnych płatów unaczynionych i wycięcie węzłów chłonnych grup I, II i III szyi po stronie zmiany z uzupełniającą radioterapią lub radiochemioterapią. W przypadku N1–3 niezależnie od cechy T zalecane jest wycięcie zmiany jak w poprzednich stopniach zaawansowania oraz selektywne lub radykalne usunięcie układu chłonnego szyi po stronie zmiany z uzupełniającą radioterapią lub radiochemioterapią. U chorych bez przerzutów odległych (M0), którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, w przypadku braku naciekania żuchwy, należy rozważyć chemio-radioterapię radykalną lub paliatywną. Natomiast w przypadku naciekania żuchwy można podjąć próbę indukcyjnej chemioterapii z leczeniem chirurgicznym przy uzyskaniu regresji, bądź zastosowanie paliatywnej chemioterapii, lub też leczenie objawowe. U chorych z przerzutami odległymi (M1) należy zastosować paliatywną radio- bądź chemioterapię oraz leczenie objawowe [1,31].

Wskazaniem do uzupełniającej radioterapii pooperacyjnej jest wąski margines resekcji (<5mm), gdzie należy zawsze rozważyć możliwość reoperacji, a jeżeli nie jest ona możliwa, zastosowanie radioterapii według zasad napromieniania radykalnego, brak radykalności resekcji, naciekanie tkanek rozproszonymi ogniskami raka, niskie zróżnicowanie nowotworu, stwierdzenie nawet pojedynczego przerzutu w usuniętych węzłach chłonnych szyi [1,31].

Polskie Towarzystwo Otorynolaryngologów – Chirurgów Głowy i Szyi jako dodatkowe czynniki ryzyka kwalifikujące do uzupełniającej radioterapii lub radiochemioterapii wymienia obecność przerzutów do węzłów chłonnych, naciek raka przechodzący poza torebkę węzła chłonnego (ECS), naciek szerzący się wzdłuż nerwia oraz zatory komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i chłonnych [88]. NCCN

do powyższych cech dodaje obecność przerzutów w IV i V poziomie węzłowym, cechy pT3, pT4, N2 i N3, typ i głębokość naciekania [85].

Wytyczne leczenia nowotworów złośliwych, w tym raka jamy ustnej, zostały opracowane w szerokim ujęciu przez NCCN. Obejmują, poza klasyfikacją, szczegółowe schematy postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego, zalecenia dotyczące procedur chirurgicznych, radioterapii, leczenia systemowego a także kontroli onkologicznych, żywienia oraz opieki stomatologicznej nad chorymi. Wytyczne prezentowane są w formie schematów leczenia w zależności od TNM i stopnia zaawansowania wg. AJCC, a najistotniejsze informacje prezentuje tabela IV.



**Tabela IV. Schemat postępowania leczniczego w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego wg. NCCN.**

<b>Stopień zaawansowania</b>	<b>Leczenie</b>	<b>Wynik</b>	<b>Leczenie uzupełniające</b>
<b>I, II T1-2, N0</b>	wycięcie ogniska + jedno- lub obustronna operacją układu chłonnego	jeden dodatni w.chłonna	rozważyć RTH
		naciek poza torebkę lub dodatni margines	CRTH, lub poszerzenie marginesów, RTH
	wycięcie ogniska + biopsja węzła wartowniczego (SLN)	pN0	obserwacja
		pN+	operacja węzłowa
	RTH + brachyterapia	w razie nie ustąpienia ogniska	wycięcie
<b>III, IVa T3N0, T4a any N, T1-3 N1-3</b>	wycięcie ogniska z jedno- lub obustronną operacją układu chłonnego	radikalny bez czynników ryzyka	rozważenie RTH
		naciek poza torebkę lub dodatni margines i inne czynniki ryzyka	CRTH,
			poszerzenie marginesów, RTH
<b>IVb, T4b any N M0</b>	CRTH lub CHT indukcyjna + CRTH		
	radikalna RTH + uzupełniająca CHT		
	leczenie paliatywne		

## 2.2. Leczenie indukcyjne/neoadjuwantowe

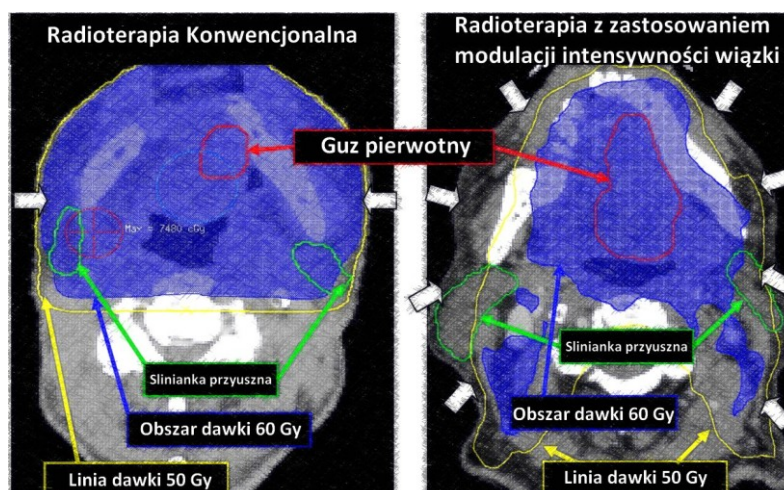
W przypadkach raków jamy ustnej, o wyższych stopniach zaawansowania klinicznego, będących na granicy operacyjności, i po wykluczeniu przerzutów odległych, najczęściej rozważa się leczenie w postaci indukcyjnej chemioterapii cytoredukcyjnej w schemacie cis-platyna + 5-fluorouracyl [1,31,89] lub według programu TPF docetaksel + cis-platyna + 5-fluorouracyl. [31,89,90]. Stosuje się również radio-chemioterapię przedoperacyjną w schemacie mitomycyna C + 5-fluorouracyl + radioterapia do dawki 50Gy [90]. Powyższe leczenie wstępne ma za zadanie zmniejszenie masy ogniska pierwotnego oraz zabezpieczenie rozsiewu nowotworowego, przy czym zakres zabiegu chirurgicznego realizowany jest na podstawie planu sprzed leczenia cytoredukcyjnego.

## 2.3. Leczenie uzupełniające

Po otrzymaniu wyniku badania histopatologicznego preparatu operacyjnego, ustala się wskazania do zastosowania leczenia uzupełniającego w postaci napromieniania lub radiochemioterapii. Za radykalnie usunięty nowotwór uznaje się w badaniu histopatologicznym margines powyżej 5 mm, margines 1-5 mm oceniany jest jako wąski, natomiast zabieg jest nieradykalny, gdy margines resekcji wynosi poniżej 1 mm [85,91]. W przypadku wycięcia zmiany w stopniu zaawansowania pT1-pT2, właściwego marginesu operacyjnego >5 mm, braku nacieku nowotworowego w naczyniach chłonnych, oraz braku naciekania mięśni, wystarczające jest leczenie chirurgiczne. W przypadku wycięcia zmiany pT3-pT4, wąskiego (1-5mm) marginesu chirurgicznego, nacieku nowotworowego w naczyniach chłonnych, nacieku szerzącego się wzdłuż nerwów, oraz przerzutów do węzłów chłonnych, należy zastosować uzupełniającą radioterapię. Natomiast w przypadku nieradykalnego wycięcia guza oraz nacieku nowotworowego przechodzącego poza torebkę węzła, konieczne jest zastosowanie uzupełniającej radiochemioterapii [85,92].

Coraz częściej stosowane jest napromienianie z użyciem radioterapii z modulacją intensywności wiązki - Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT), która wykorzystując tomografię komputerową, wykonaną przed i po zabiegu, pozwala

zaplanować przestrzennie pole napromieniania z koncentracją najwyższej dawki w rzucie guza oraz poziomach węzłów chłonnych z zaoszczędzeniem struktur wrażliwych, które nie wymagają naświetlenia, jak np. gruczoły ślinowe czy centralny system nerwowy [31,92]. W porównaniu do standardowej trójwymiarowej radioterapii pole napromieniania w IMRT prezentuje rycina 10.



**Rycina 10. Przykład planowania pola napromieniania w przypadku konwencjonalnej radioterapii 3D oraz radioterapii z modulacją intensywności wiązki IMRT. (opracowanie własne)**

#### 2.4. Resekcja żuchwy u chorych na raka dna jamy ustnej

Kwalifikację do resekcji żuchwy, powinno się przeprowadzić na podstawie badania klinicznego, wyniku badania pantomograficznego, tomografii komputerowej oraz scyntygrafii. Gdy naciek nowotworowy obejmuje nieruchomą błonę śluzową a w OPG i TK nie stwierdza się cech naciekania żuchwy, należy wykonać resekcję brzeżną z marginesem bocznym 5-10mm. Natomiast, kiedy naciek obejmuje jedynie ruchomą błonę śluzową, należy ocenić w badaniu śródoperacyjnym okostną w rzucie guza. W przypadku potwierdzenia nacieku nowotworowego, wykonać resekcję brzeżną z marginesem 5-10mm. W razie wykluczenia nacieku, należy odstąpić od resekcji kości żuchwy. W przypadku naciekania kości, potwierdzonego badaniami obrazowymi, wykonuje się resekcję brzeżną z marginesem 5-10mm (rycina 11). Jeśli pozostała wysokość żuchwy,

po zaplanowanej resekcji, wynosiłaby mniej niż 10mm, należy żuchwę wzmocnić płytką tytanową rekonstrukcyjną lub zmienić kwalifikację na resekcję odcinkową. W sytuacji kiedy przy resekcji, nawet brzeżnej, dochodzi do częściowego wycięcia nerwu zębodołowego dolnego obowiązuje kontrola histologiczna pozostawionego kikuta nerwu zębodołowego dolnego. W razie dodatniego wyniku badania śródoperacyjnego należy poszerzyć margines resekcji. Jeśli w badaniach obrazowych stwierdzony jest naciek nerwu zębodołowego dolnego, wykonuje się resekcję odcinkową żuchwy również z histologiczną oceną kikutów nerwu i poszerzeniem marginesu resekcji, w razie dodatniego wyniku badania śródoperacyjnego [31,93, 94].



**Rycina 11. Stan po wycięciu raka bocznego odcinka dna jamy ustnej z resekcją brzeżną żuchwy (kadr operacyjny). (Z materiału Katedry i Kliniki Chirurgii Czaszkowo- Szcękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Instytutu Stomatologii UJ CM)**

## **2.5. Kontrole onkologiczne po leczeniu nowotworów jamy ustnej**

Według NCCN okresowe kontrole powinny być przeprowadzane w odpowiednich interwałach czasowych: w 1 roku – co 1-3 miesiące, w 2 roku – co 2-6 miesiące, w 3-5 roku – co 4-8 miesięcy, a od 5 lat – co 12 miesięcy.

Wykonanie kontrolnego pooperacyjnego badania obrazowego powinno nastąpić po 6 miesiącach, natomiast kolejne z reguły wykonuje się jedynie w przypadku objawów sugerujących nawrót/rozszew choroby. Należy je rozważyć u chorych bezobjawowych lecz

narażonych na wystąpienie drugiego ogniska nowotworowego w obrębie jamy ustnej i górnych dróg oddechowych. To samo zalecenie dotyczy badania radiologicznego klatki piersiowej. W przypadku gdy chory był poddawany radioterapii obejmującej pola szyjne należy wykonywać kontrolne badanie poziomu TSH co 6-12 miesięcy [31,85].

### **3. Rokowanie**

Rokowanie w raku płaskonabłonkowym dna jamy ustnej zależy od stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu. W przypadku mniejszego zaawansowania choroby (stopnie I-II AJCC), 5-letnie przeżycia chorych sięgają 68.5% [95], a dla bardziej zaawansowanych (stopnie III-IV AJCC), prawdopodobieństwo przeżycia pięciu lat spada do 34.4% [96]. Cechy histologiczne guza pierwotnego oraz stopień i charakter zajęcia okolicznych węzłów chłonnych należą do głównych predyktorów pozwalających przewidzieć skuteczność leczenia. Pomimo postępu metod chirurgicznych oraz leczeniu wstępnym, uzupełniającym, radioterapii i leczeniu systemowym, rokowanie w raku płaskonabłonkowym dna jamy ustnej jest nadal złe, ze średnim 5-letnim przeżyciem w granicach 40-50% [97-99].

Rozmiar nacieku guza pierwotnego wpływa zarówno na wybór, jak i skuteczność leczenia. W nowotworach o wyższych stopniach zaawansowania istnieje większe ryzyko wznowy miejscowej oraz przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych, co wpływa na gorsze rokowanie [100]. Obecnie uważa się, iż większe znaczenie prognostyczne ma głębokość naciekania rakaniż średnica guza [101-103]. W raku dna jamy ustnej, przy głębokości nacieku nowotworowego powyżej 7,5 mm wzrasta ryzyko rozsiewu węzłowego [102,103].

Umiejscowienie nowotworu w zakresie tylnej części dna jamy ustnej również niekorzystnie wpływa na 5-letnie przeżycia [104-106]. Związane jest to przede wszystkim ze stosunkowo późnym wykrywaniem nowotworów tylnej części dna jamy ustnej, które w wyższym stopniu zaawansowania uległy już rozsiewowi do okolicznych węzłów chłonnych. Do innych czynników miejscowych wpływających negatywnie na rokowanie zalicza się obecność nacieku nowotworowego w zakresie kości żuchwy oraz skóry [107,108].

Najistotniejszą cechą histologiczną raka płaskonabłonkowego pod względem rokowniczym jest stopień zróżnicowania (grade). Nowotwory nisko zróżnicowane stanowią agresywniejszą postać, w stosunku do nowotworów średnio i wysoko zróżnicowanych. We wczesnych stadiach choroby, stopień zróżnicowania nowotworu nie zawsze koreluje z późniejszym rokowaniem [101,102]. Gorsze rokowanie stwierdza się również w przypadku wystąpienia zatorów z komórek nowotworowych w świetle naczyń krwionośnych i limfatycznych, oraz w przypadku naciekania nowotworu wzdłuż włókien nerwowych [109,110]. Rokowanie i ewentualne dalsze leczenie uzupełniające uzależnione jest od radykalności pierwotnego zabiegu operacyjnego.

## **II. CEL PRACY**

Celem pracy jest analiza wyników leczenia chorych z rakiem dna jamy ustnej leczonych w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej CM UJ w Krakowie w latach 1997 – 2006 oraz ocena jakości życia chorych po tym leczeniu i uzyskanie odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czy obowiązujący w Klinice schemat leczenia chorych z rakiem dna jamy ustnej zapewnia optymalny jego wynik?
2. Czy leczenie skojarzone wpływa w sposób istotny na poprawę wyników leczenia?
3. Jakie są najważniejsze czynniki prognostyczne przeżycia u chorych z rakiem dna jamy ustnej?

### III. MATERIAŁ I METODY

#### 1. Materiał chorych

Materiał kliniczny stanowi grupa 69 chorych leczonych z powodu raka dna jamy ustnej w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej CM UJ w Krakowie w latach 1997 – 2006 (10lat). Do grupy włączono chorych z pierwotnym rakiem dna jamy ustnej, leczonych chirurgicznie w wyżej wymienionym ośrodku w podanym przedziale czasowym, z pełną obserwacją pięcioletnią od rozpoczęcia leczenia. Wykluczono natomiast chorych ze wznową po wcześniejszym leczeniu, chorych leczonych w innych ośrodkach, chorych ze współistniejącym nowotworem synchronicznym oraz chorych, u których stwierdzono braki w dokumentacji uniemożliwiające poddanie pełnej analizie.

Materiał został poddany analizie retrospektywnej w oparciu o dokumentację medyczną (historie choroby, protokoły operacyjne, karty ambulatoryjne, dokumentację fotograficzną) oraz prospektywnej na podstawie kwestionariuszy jakości życia wraz z badaniem kontrolnym w kierunku oceny późnych wyników estetycznych i czynnościowych. Do oceny stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia użyto klasyfikacji TNM na podstawie danych z historii chorób oraz klasyfikacji AJCC (American Joint Committee on Cancer) i klasyfikacji Koszarowskiego. Zmiana w zakresie Klasyfikacji TNM w piątej edycji, która uszczegółowiła stopnie T4 na T4a i T4b oraz N2 na N2a, N2b i N2c objęła tylko część badanych, wobec czego dla celów statystycznych ujednolicono cechę T i N według wcześniejszej wersji.

W pracy zastosowano nomenklaturę zabiegów węzłowych stosowaną w okresie objętym analizą. Usunięcie węzłów chłonnych z poziomów I-V wraz z żyłą szyjną wewnętrzną, mięśniem mostkowo-obojczykowo-sutkowym oraz nerwem dodatkowym określano jako radykalną limfangiektomię szyi (RND), która mogła być zmodyfikowana o pozostawienie jednej lub wszystkich z wymienionych struktur. Z operacji selektywnych wykonywano w analizowanym okresie usunięcie węzłów chłonnych z poziomów I-III, określane mianem limfangiektomii nadłopatkowo-gnykowej (SOHND) oraz z poziomu I jako limfangiektomia nadgnykowa (SHND).

## **2. Metody oceny jakości życia**

Celem oceny jakości życia leczonych chorych wykorzystano własną ankietę oraz standaryzowany formularz EORTC QLQ-30 i EORTC QLQ – H&N35, które wysyłało zwrotnie do pacjentów, lub wypełniano wspólnie podczas kontroli ambulatoryjnej (załączniki 1-3).

## **3. Metody statystyczne**

Otrzymane wyniki badań poddano analizie statystycznej. Do sprawdzenia zgodności rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym zastosowano test Shapiro-Wilka. W przypadku prób o rozkładzie zbliżonym do normalnego obliczono średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe, a do porównania średnich, wykorzystano test t-studenta dla zmiennych niezależnych, oraz jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA). Gdy rozkład różnił się istotnie od rozkładu normalnego obliczono medianę, kwartył dolny i górny, a istotność różnic między grupami sprawdzano stosując test nieparametryczny ANOVA Kruskala-Wallisa. Proporcje w grupach oceniano przy pomocy testu chi-kwadrat ( $\chi^2$ ). Funkcję przeżycia oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Do porównania dwóch krzywych przeżycia zastosowano test F Coxa. Za granicę znamienności statystycznej przyjęto poziom  $p=0,05$ . Wyniki bliskie temu poziomowi powyżej  $p=0,05$  mogą wskazywać na istnienie pewnych zależności i mogą być inspiracją do dalszych badań. W prezentowanej pracy przedstawiono je jako wyniki na poziomie tendencji statystycznej. Za próg tendencji statystycznej przyjęto  $p=0,1$ . Obliczeń dokonano za pomocą programu komputerowego Statistica 7.

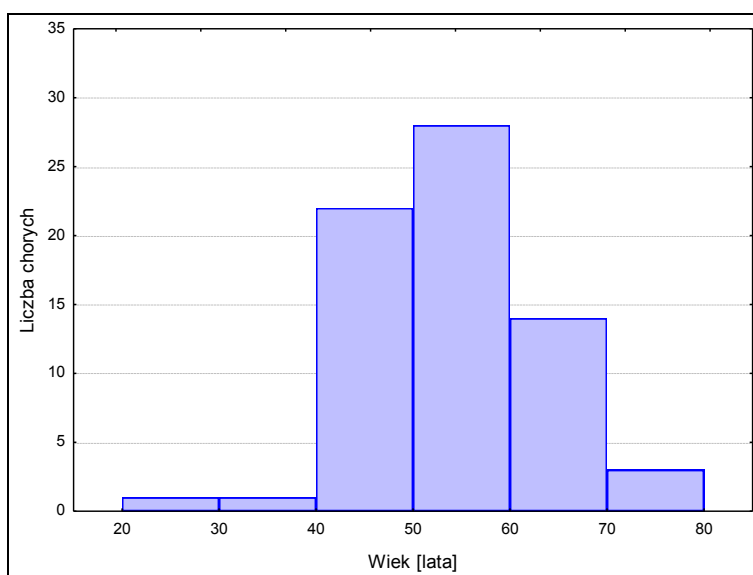


## IV. WYNIKI LECZENIA Z ANALIZĄ

### 1. Wyniki z analizą statystyczną grupy

Ogólna liczba chorych leczonych w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej CM UJ w Krakowie w latach 1997 - 2006 wynosiła 8824, z czego 1728 chorych było leczonych z powodu nowotworu złośliwego. Z tej grupy pacjentów, 69 leczono z powodu raka dna jamy ustnej. Wśród nich było 63 mężczyzn (91,3%) oraz 6 kobiet (8,7%).

Wiek badanych znajdował się w przedziale od 23 do 80 lat, średni wiek wynosił  $55,0 \pm 9,3$  lat. Rozkład wieku przedstawiono na rycinie 12. Średni wiek mężczyzn wynosił  $55,5 \pm 9,3$  lat, a kobiet  $50,3 \pm 7,5$  lat .



**Rycina 12. Rozkład wieku grupy badanej.**

W badanej grupie 45 (65,2% ) pacjentów zamieszkiwało w miastach (tabela V), pozostałe 34,8% w regionach wiejskich. Nie wykazano, iż miejsce zamieszkania miało wpływ na prawdopodobieństwo przeżycia 3 i 5-letniego.

**Tabela V. Podział grupy ze względu na miejsce zamieszkania.**

	Liczba	%
<b>miasto</b>	45	65,2
<b>wieś</b>	24	34,8

Biorąc pod uwagę kryterium wykształcenia, najliczniejszą grupę 39,1% stanowili pacjenci z wykształceniem średnim (tabela VI). Pracujący zawodowo stanowili 36,2% badanej grupy.

**Tabela VI. Poziom wykształcenia pacjentów.**

Wykształcenie	Liczba	%
podstawowe	9	13,0
zawodowe	25	36,2
średnie	27	39,1
wyższe	8	11,6

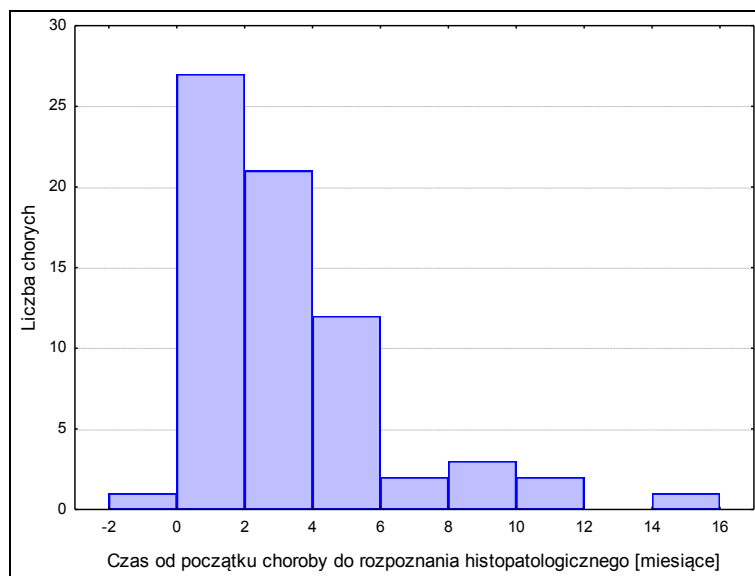
Palenie papierosów deklarowało 64 (92,8%) chorych, w tym aż ponad połowa (52,2%) do 20 sztuk dziennie (tabela VII). W grupie badanej jedynie 7,2 % chorych negowało palenie tytoniu oraz 14,5 % negowało spożywanie alkoholu.

**Tabela VII. Liczba papierosów wypalanych dziennie.**

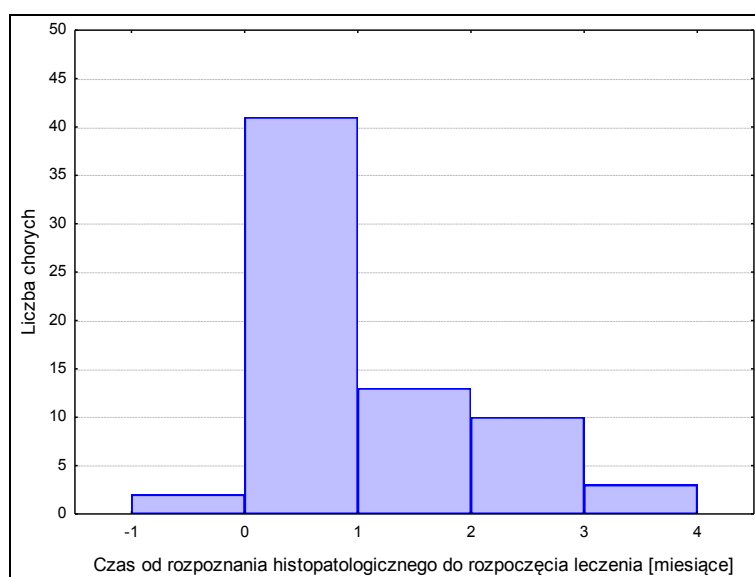
Liczba papierosów	Liczba	%
0	5	7,2
<10	10	14,5
10-20	36	52,2
>20	18	26,1

Chorzy najczęściej zgłaszali się do lekarza z powodu dolegliwości bólowych (81,2%), ponad połowa (55%) podawała trudności w połykaniu. U 24,6 % występowała utrudniona, niewyraźna mowa, u 23,2% samo istnienie zmiany zadecydowało o rozpoczęciu leczenia a utrudniona ruchomość języka była podkreślana przez 8,7% chorych przy czym należy podkreślić, iż u jednego chorego mogło wystąpić kilka z wymienionych objawów równocześnie.

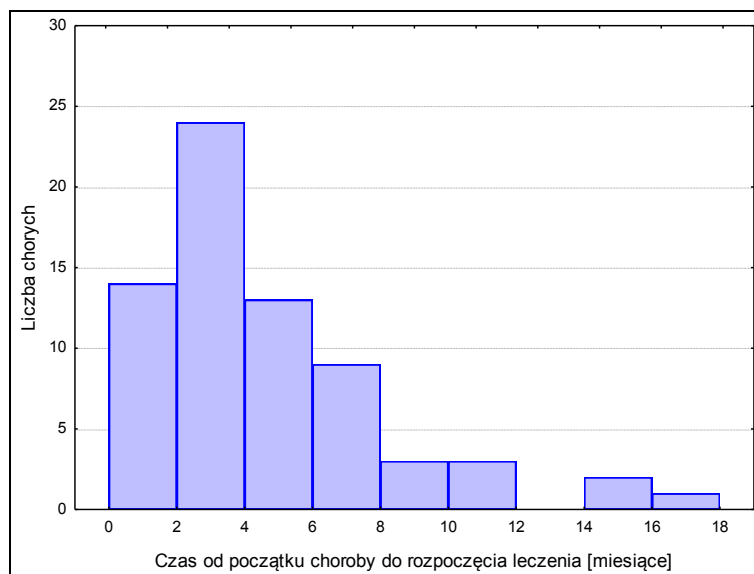
Oceniono również przedziały czasowe od zaobserwowania przez chorego początku choroby do zgłoszenia się do lekarza i uzyskania rozpoznania histopatologicznego (rycina 13), oraz od postawienia pełnego rozpoznania do rozpoczęcia leczenia (rycina 14). Obie powyższe zmienne złożyły się na przedział czasu od początku choroby do rozpoczęcia leczenia, którego mediana wyniosła 4 miesiące (Q1=3; Q3=7), osiągając minimalnie 1 miesiąc i dochodząc w pojedynczych przypadkach aż do 18 miesięcy od zaobserwowania objawów (rycina 15).



**Rycina 13. Czas od początku choroby do uzyskania rozpoznania histopatologicznego.**



**Rycina 14. Czas od uzyskania rozpoznania histopatologicznego do rozpoczęcia leczenia.**



**Rycina 15. Czas od początku choroby do rozpoczęcia leczenia.**

Najczęściej w 49,3% przypadków ognisko raka było zlokalizowane w przednim odcinku dna jamy ustnej, rzadziej w bocznym odcinku (40,6%) a najrzadziej w tylnym (10,1%) (tabela VIII), (rycina 16).

**Tabela VIII. Umiejscowienie zmiany pierwotnej.**

Umiejscowienie	Liczba chorych	%
przedni odcinek	34	49,3
boczny odcinek	28	40,6
tylny odcinek	7	10,1



a

b

**Rycina 16. Ognisko raka dna jamy ustnej w odcinku przednim (a) oraz bocznym (b). (z materiału Katedry i Kliniki Chirurgii Czaszkowo- Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Instytutu Stomatologii UJ CM)**

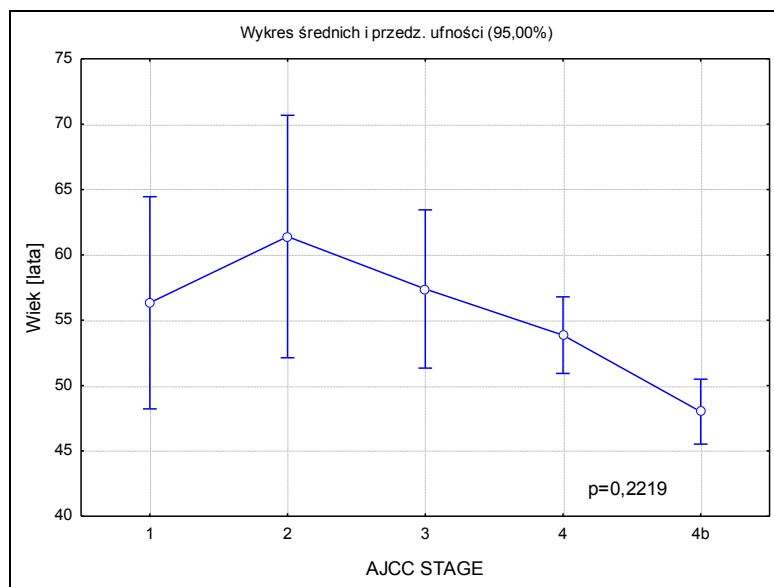
Naciekanie tkanek okolicznych stwierdzało się u 62,3% chorych, z czego w 27,5% przypadków dotyczyło naciekania jednocześnie żuchwy i języka, w 20,1% dotyczyło naciekania jedynie żuchwy i 14,5% przypadkało na naciekanie samego języka.

Oceniono również stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia. Wśród stopni zaawansowania klinicznego wg. Koszarowskiego najczęściej bo w 52,2% przypadków występował najwyższy stopień – IV. Według klasyfikacji AJCC najczęściej (60,9%) chorzy zgłaszali się w stopniu zaawansowania IVa. (tabela IX)

**Tabela IX. Rozkład procentowy zaawansowania choroby wg Klasyfikacji Koszarowskiego i AJCC (American Joint Committee on Cancer)**

wg Koszarowskiego		wg AJCC	
I°	15,9% (11)	I°	8,7% (6)
II°	2,9% (2)	II°	7,2% (5)
III°	29% (20)	III°	18,8% (13)
IV°	52,2% (36)	IVA°	60,9% (42)
		IVB°	4,3% (3)

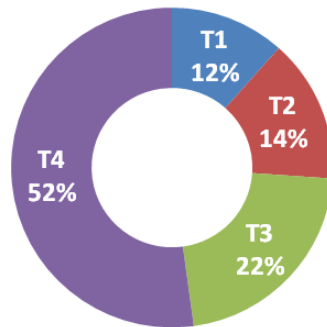
Porównując wiek chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego AJCC można zauważyć, iż średni wiek chorych w wyższych stopniach zaawansowania 4a ( $53,9 \pm 9,4$  lat) oraz 4b ( $48 \pm 1$  lat) jest niższy niż w stopniach mniej zaawansowanych, a zwłaszcza w stopniu 2, gdzie wyniósł  $61,4 \pm 7,5$  lat, zgodnie z wykresem przedstawionym na rycinie 17.



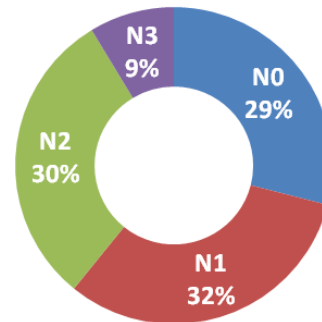
**Rycina 17. Rozkład średnich wieku w zależności od stopni zaawansowania AJCC.**

Przeanalizowano również klasyfikację TNM w badanej grupie, i stwierdzono, iż najczęściej występował stopień T4 w 52,2% przypadków, następnie T3 w 21,7%, T2 w 14,5% oraz T1 w 11,6%. W zakresie cechy N najczęściej opisywano N1 u 31,9% badanych, następnie N2 u 30,4%, N0 u 29% oraz N3 u 8,7% badanych (rycina 18).

### Cecha T - tumor



### Cecha N - nodulus

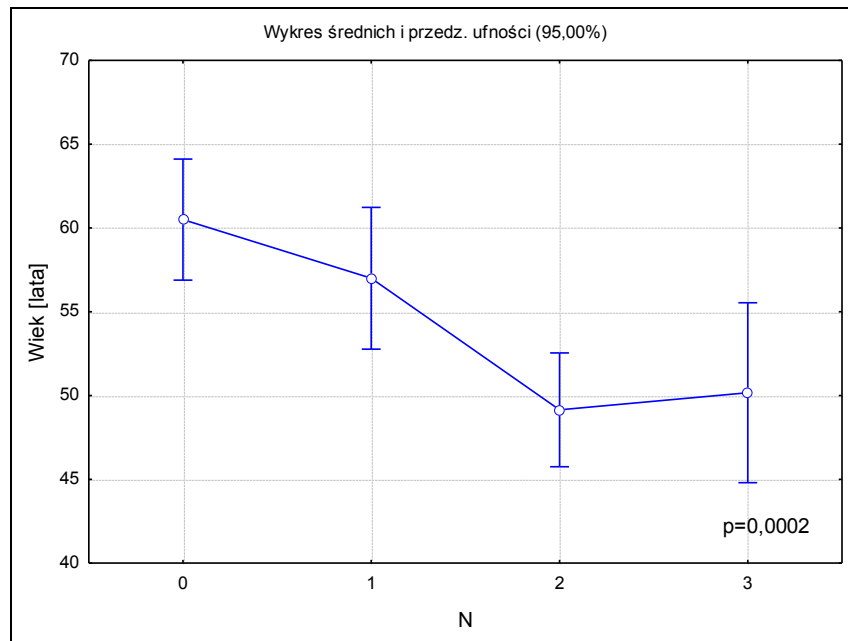


**Rycina 18. Procentowy udział cechy T oraz N w grupie badanej.**

Powyższa analiza wskazuje, iż w ponad połowie przypadków chorzy zgłaszali się w najwyższych stopniach zaawansowania klinicznego, a u 71% badanych zaobserwowano klinicznie przerzuty do węzłów chłonnych.

Średnia wieku nie wykazała istotnych statystycznie różnic w obrębie grup dla cechy T ( $p=0,7050$ ). Natomiast w zakresie cechy N zaobserwowano istotną statystycznie zależność ( $p=0,0002$ ): średni wiek chorych w wyższym stopniu zaawansowania N2 ( $49,5 \pm 7,5$  lat) oraz N3 ( $50,2 \pm 5,1$  lat) był niższy niż u chorych z N0 ( $60,5 \pm 7,7$  lat) oraz N1 ( $57 \pm 9,5$  lat) (rycina 19).

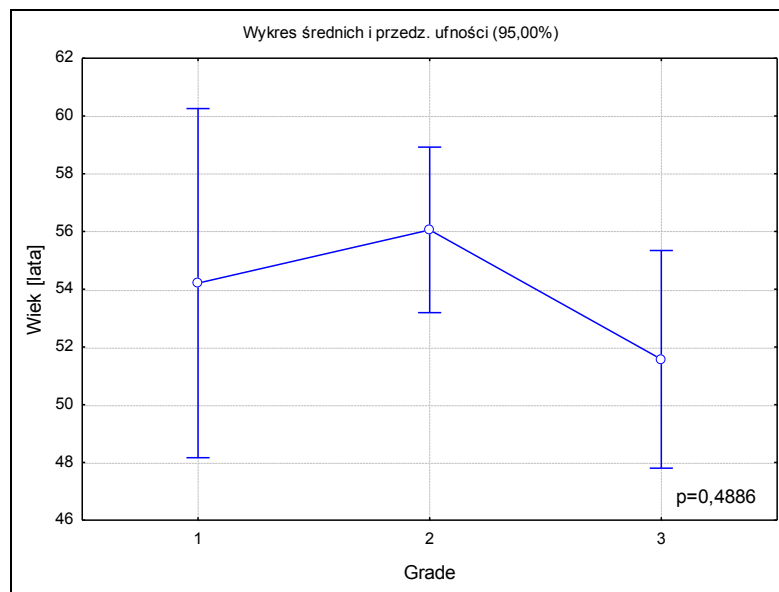




N0-N2 p=0,0004; N1-N2 p=0,0135

**Rycina 19. Rozkład średnich wieku w zależności od cechy N.**

Wśród stopni zróżnicowania histopatologicznego dominował stopień G-2 w 53,6% przebadanych preparatów operacyjnych. Stopień G-1 (27,5%) oraz G-3 (10,1%) występowały rzadziej. W sześciu przypadkach nie oznaczono stopnia zróżnicowania morfologicznego. Wszyscy (7) chorzy ze zmianami w stopniu zróżnicowania histologicznego G-3 zmarli w okresie obserwacji, w czasie od 11 do 28 miesięcy od leczenia. W badanej grupie nie zaobserwowano wpływu stopnia zróżnicowania histologicznego - G na stopień zaawansowania klinicznego ogniska pierwotnego – T, czy przerzutów do węzłów chłonnych – N. Rozkład wieku w poszczególnych grupach wykazuje, iż średni wiek chorych z rakiem o wysokim stopniu złośliwości G-3 wynosił  $51,6 \pm 4$  lat, i był niższy niż u chorych z G-2 oraz G-1 (odpowiednio  $56 \pm 8,6$  oraz  $54,2 \pm 12,5$  lat (rycina 20).

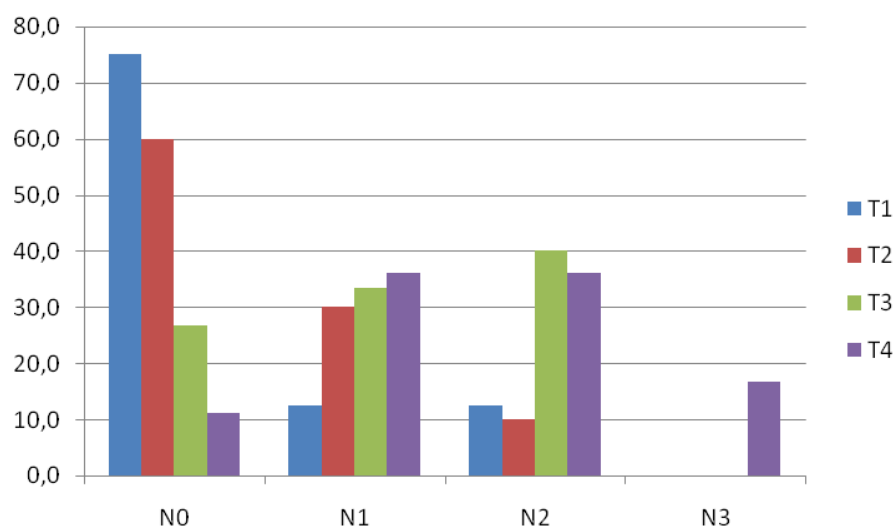


**Rycina 20. Rozkład średnich wieku w zależności od cechy G**

Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy rozmiarem ogniska pierwotnego - cechą T oraz ocenionymi klinicznie przerzutami do węzłów chłonnych – cechą N ( $p=0,0032$ ) (tabela X). Zaobserwowano, iż u 75% chorych z cechą T1 nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych, natomiast wraz ze wzrostem średnicy ogniska pierwotnego - cechy T, rośnie stopień zajęcia przerzutami węzłów chłonnych - cecha N (rycina 21).

**Tabela X. Procentowy rozkład cechy N w zależności od cechy T.**

%	T1	T2	T3	T4
N0	75	60	26,7	11,1
N1	12,5	30	33,3	36,1
N2	12,5	10	40	36,1
N3	0	0	0	16,7



**Rycina 21. Procentowy udział cechy T w zależności od cechy N.**

Zaobserwowano także zależność pomiędzy stopniem cechy T a lokalizacją nowotworu. W stopniu zaawansowania T1 większość (70%) zmian była zlokalizowana w przednim odcinku dna jamy ustnej. Natomiast w stopniu T3 oraz T4 ponad połowa zmian (odpowiednio 73,3% oraz 52,8%) zlokalizowana była w bocznym i tylnym odcinku dna jamy ustnej. Sugeruje to wcześniejszą wykrywalność zmian zlokalizowanych w łatwiej dostępnym do badania przednim odcinku dna jamy ustnej. Ze względu na liczbę wariacji nie można potwierdzić istotności statystycznej tej zależności.

Wśród czynników karcinogennych stwierdzono występowanie zależności pomiędzy paleniem papierosów a cechą T. 60% osób niepalących zgłosiło się do leczenia w stopniu zaawansowania T1 co można wytłumaczyć zwiększoną czujnością onkologiczną oraz nawykami prozdrowotnymi. Wśród osób palących, niezależnie od deklarowanej ilości papierosów dziennie, większość zgłaszało się za stopniami zaawansowania T3-T4, co przedstawiono w tabeli XI. W tym przypadku również ze względu na liczbę wariacji zależność nie spełnia wymogów do testowania.

**Tabela XI. Stopień zaawansowania T w zależności od palenie papierosów (dziennie).**

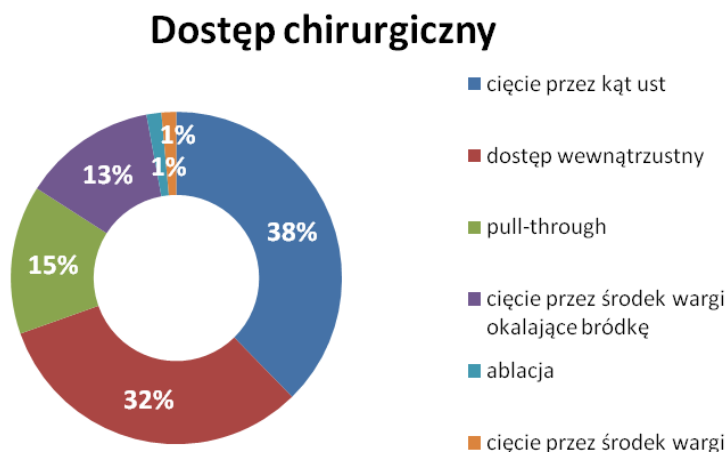
%	Nie palący	<10	10-20	>20
<b>T1</b>	<b>60</b>	10	5,6	11,1
<b>T2</b>	20	10	22,2	0
<b>T3</b>	0	10	16,8	44,4
<b>T4</b>	20	<b>70</b>	<b>55,6</b>	<b>44,4</b>

Leczenie przedkliniczne zastosowano u 13% (9) chorych. Chemioterapię indukcyjną cytoredukcyjną w schemacie cis-Pt + 5FU wdrożono u 8,7% badanych (6). W dwóch przypadkach chorych poddano chemioterapii połączonej z radioterapią, a w jednym przypadku zastosowano brachyterapię połączoną z chemioterapią. Z założenia były to próby leczenia radykalnego a nie przygotowanie do zabiegu operacyjnego.

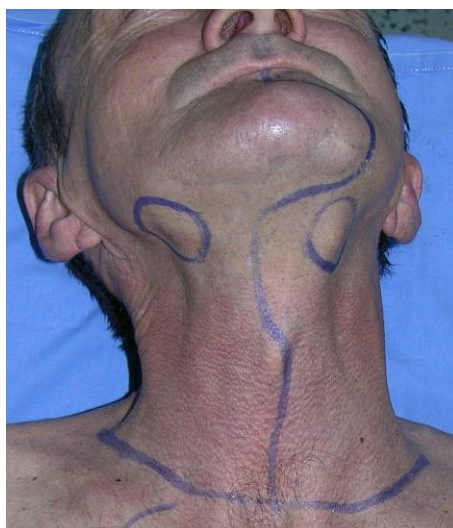
Zakres zabiegu chirurgicznego.

Zmianę pierwotną w badanym materiale wycięto u 26 chorych (37,7%) z cięcia przez kąt ust, u 22 chorych (31,9%) z dostępu wewnątrzustnego. Rzadziej metodą „pull-through” (14,5%) czy z cięcia przez środek wargi okalające bródkę (13%) (rycina 22,23). W stopniu zaawansowania T1 oraz T2 wybierano głównie dostęp wewnątrzustny (odpowiednio 87,5% oraz 60%). W stopniach zaawansowania T3 oraz T4 wybierano, dający szerszy wgląd w pole operacyjne, dostęp przez kąt ust (odpowiednio 46,7% oraz 50%) (tabela XII). Rozkład wieku w poszczególnych dostęпах chirurgicznych wykazuje wyższy średni wiek u chorych poddanych wycięciu z dostępu wewnątrzustnego, w porównaniu do pozostałych metod (rycina 24). U prawie wszystkich chorych (92,8%) wykonano resekcję żuchwy, przy czym odcinkową resekcję wykonano u 34 chorych (49,3%), a brzeżną części zębodołowej u 30 chorych (43,5%). Ablację dolnego piętra twarzy wykonano u jednego chorego z dużym stopniem zaawansowania klinicznego, naciekaniem skóry wargi dolnej i bródki (1,4%). W badanej grupie potwierdzono zależność pomiędzy stopniem zaawansowania ogniska pierwotnego a zakresem resekcji kości

żuchwy ( $p=0,0000$ ) (tabela XIII). Zabieg blokowy wycięcia zmiany pierwotnej w jednym preparacie z zabiegiem węzłowym wykonano u prawie dwóch trzecich chorych (65,2%). U pozostałych 24 chorych (34,8%) operowanych z dostępu wewnątrzustnego preparat węzłowy i preparat z guza w jamie ustnej przesłano do badania histopatologicznego oddzielnie. U 12 chorych (17,4%) wycięcie ogniska pierwotnego w dnie jamy ustnej obejmowało również wycięcie połowy języka – hemiglossectomię.



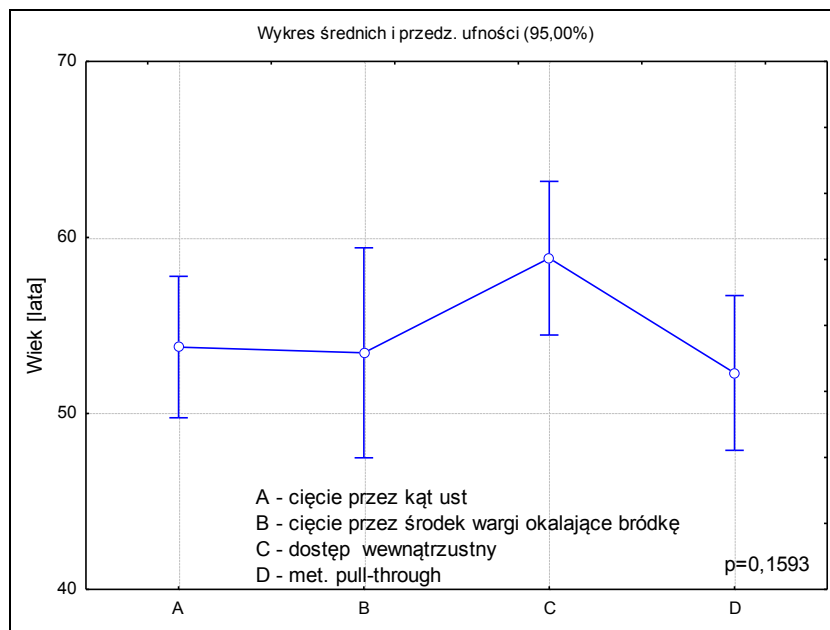
**Rycina 22. Dostępy chirurgiczne do ogniska pierwotnego nowotworu.**



**Rycina 23. Cięcie przez środek wargi okalające bródkę u chorego z rakiem dna jamy ustnej. (Z materiału Katedry i Kliniki Chirurgii Czaszkowo- Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Instytutu Stomatologii UJ CM)**

Tabela XII. Zastosowane dostępy chirurgiczne do dna jamy ustnej w zależności od stopnia zaawansowania T.

Dostęp chirurgiczny	T 1	T 2	T 3	T 4
cięcie przez kąt ust	0,0%	10,0%	<b>46,7%</b>	<b>50,0%</b>
cięcie przez środek wargi okalające bródkę	12,5%	0,0%	6,7%	19,4%
dostęp wewnątrzustny	<b>87,5%</b>	<b>60,0%</b>	33,3%	11,1%
pull-through	0,0%	30,0%	13,3%	13,9%
ablacja	0,0%	0,0%	0,0%	2,8%
cięcie przez środek wargi	0,0%	0,0%	0,0%	2,8%



Rycina 24. Średni wiek chorych w poszczególnych dostępach chirurgicznych do ogniska pierwotnego.

Tabela XIII. Zakres resekcji kości żuchwy w zależności od stopnia zaawansowania T.

%	Bez resekcji	Resekcja brzeżna	Resekcja odcinkowa
<b>T1</b>	20	23,3	0
<b>T2</b>	40	26,7	0
<b>T3</b>	40	23,3	17,6
<b>T4</b>	0	26,7	<b>82,4</b>

W przednim odcinku jamy ustnej najczęściej stosowano wycięcie zmiany z resekcją brzeżną żuchwy u 20 chorych (58,8%) oraz wycięcie z resekcją odcinkową żuchwy u 12 (35,3%), w bocznym odcinku wycięcie zmiany z resekcją odcinkową żuchwy u 60% chorych oraz w odcinku tylnym również wycięcie zmiany z resekcją odcinkową żuchwy

u 57,1% chorych. Tracheotomię wykonano u 8 chorych, z czego u 4 w trakcie zabiegu, i u 4 przed zabiegiem operacyjnym. Tracheotomię wykonywano jako przejściowe zabezpieczenie drożności dróg oddechowych u chorych u których zaplanowano rozległe wycięcia z resekcją odcinkową żuchwy, hemiglossectomię oraz rekonstrukcję płatami na mięśniu piersiowym większym, czy mostkowo-obojczykowo-sutkowym. Spośród dostępów chirurgicznych, do wycięcia ogniska pierwotnego najczęściej wykorzystywano w przednim odcinku dna jamy ustnej dostęp wewnątrzustny (41,2%) oraz metodę Pull-through (26,5%). W bocznym odcinku częściej wykorzystywano cięcie przez kąt ust (57,1%) i dostęp wewnątrzustny (21,4%). W tylnym odcinku dominował dostęp z cięcia przez kąt ust (71,4%) (tabela XIV).

**Tabela XIV. Zastosowane dostępy chirurgiczne w zależności od lokalizacji zmiany nowotworowej.**

Umiejscowienie ogniska pierwotnego	Cięcie przez kąt ust	Cięcie przez środek wargi okalające bródkę	Dostęp wewnątrzustny	Pull-through	Ablacja	Cięcie przez środek wargi	Razem
przedni odcinek	14,7%	14,7%	<b>41,2%</b>	26,5%	0,0%	2,9%	100%
boczny odcinek	<b>57,1%</b>	14,3%	21,4%	3,6%	3,6%	0,0%	100%
tylny odcinek	<b>71,4%</b>	0,0%	28,6%	0,0%	0,0%	0,0%	100%

Zabiegi węzłowe wykonano u 68 spośród 69 chorych, i u ponad dwóch trzecich chorych (69,6%) były to zabiegi obustronne. Po stronie zmiany pierwotnej wykonywano najczęściej usunięcie układu chłonnego szyi w poziomach I-V wraz z mięśniami mostkowo-obojczykowo-sutkowym, żyłą szyjną wewnętrzną i nerwem dodatkowym, określanym



wówczas jako radykalna resekcja układu chłonnego szyi (Radical Neck Dissection, RND), oraz selektywne usunięcie węzłów chłonnych z poziomów IA i IB, określane wówczas jako limfangiektomia nadgnykowa (SHND) (po 44,9%). Po stronie przeciwnej od zmiany wykonano zabieg węzłowy u 48 chorych (69,6%). W tej grupie najczęściej była to limfangiektomia nadgnykowa u 40 chorych (83,3%) oraz selektywne usunięcie węzłów chłonnych z poziomów I-III, określane wówczas jako limfangiektomia nadłopatkowo-gnykowa (Supra Omo-Hyoid Neck Dissection, SOHND) (14,6%). Obustronną zmodyfikowaną operację radykalną (mRND) z pozostawieniem żył szyjnych wewnętrznych wykonano w jednym przypadku. Zaobserwowano zależność ( $p=0,0002$ ) pomiędzy zakresem zabiegu węzłowego po stronie zmiany a cechą N ocenioną badaniem klinicznym, gdyż w przypadku cechy N0 oraz N1 najczęściej wykonywano limfangiektomię nadgnykową (SHND) w odpowiednio 57,9 oraz 72,7%, a w przypadku N2 oraz N3 najczęściej radykalną resekcję układu chłonnego szyi (RND) w odpowiednio 71,4 oraz 100% co prezentuje tabela XV. Dostępem chirurgicznym do operacji węzłowej było głównie cięcie odwrócone, wykonane u 31 chorych (44,9%), cięcie esowate u 14 (20,3%), następnie cięcie McFee u 7 (10,1%) (rycina 25), cięcie w kształcie litery T również u 7 chorych, cięcie z wytworzeniem płata u 5 (7,2%) oraz w 3 przypadkach cięcie w fałdzie szyi (tabela XVI). Średni wiek chorych, u których wykonano najmniej rozległy zabieg – limfangiektomię nadgnykową (SHND –  $58,3 \pm 9,3$  lat) różni się istotnie statystycznie od średniego wieku chorych poddanych limfangiektomii nadłopatkowo-gnykowej (SOHND –  $53,7 \pm 3,4$  lat) oraz radykalnej operacji układu chłonnego szyi (RND –  $52,3 \pm 9,3$  lat) ( $p=0,0362$ ) (rycina 26).

**Tabela XV. Zakresy zabiegów węzłowych po stronie zmiany w zależności od cechy N.**

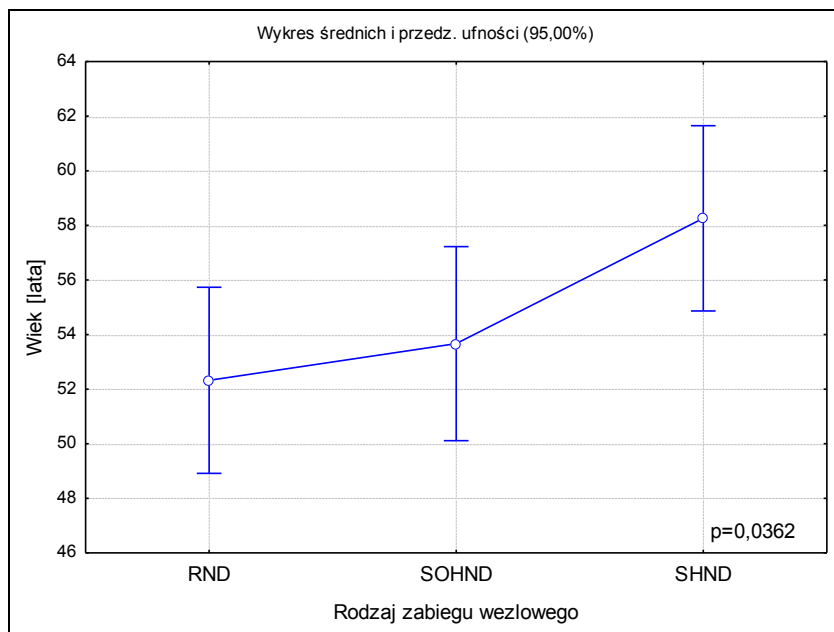
%	N0	N1	N2	N3
<b>SHND</b>	<b>57,9</b>	72,7	19	0
<b>SOHND</b>	15,8	4,6	9,5	0
<b>RND</b>	25,3	22,7	71,4	<b>100</b>



**Rycina 25. Kadr operacyjny – dostęp z cięcia przez kąt ust oraz McFee. (Z materiału Katedry i Kliniki Chirurgii Czaszkowo- Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Instytutu Stomatologii UJ CM)**

**Tabela XVI. Zastosowane dostępy chirurgiczne do operacji węzłowych.**

Dostęp do węzłów	Liczba	%
cięcie odwrócone	31	44,9
cięcie esowate	14	20,3
cięcie pośrodkowe T	7	10,1
Mac-Fee	7	10,1
z wytworzeniem płata szyjnego Bakamijana	5	7,2
podżuchwowe w fałdzie szyi	3	4,3



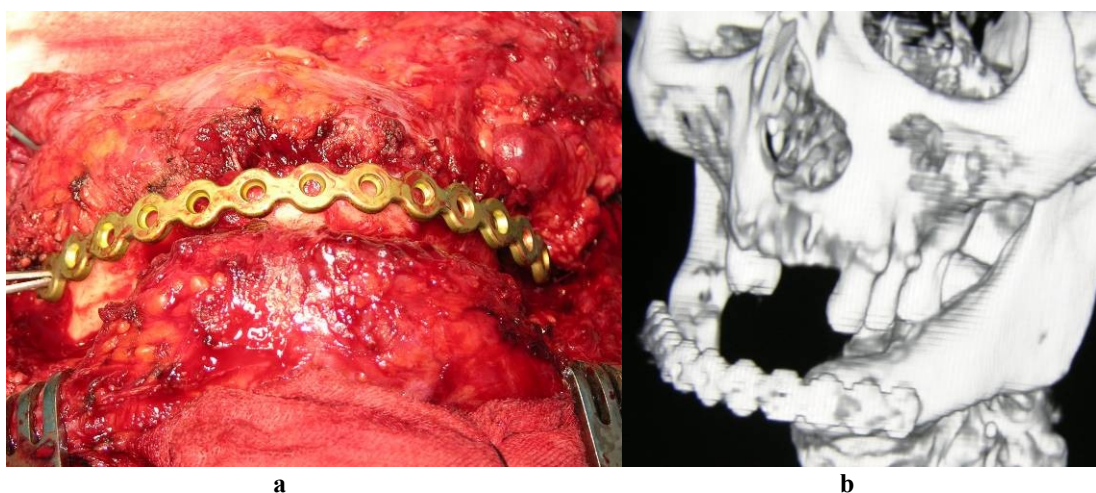
RND-SHND p=0,0300

### Rycina 26. Średnie wieku dla poszczególnych zakresów zabiegów węzłowych.

Do rekonstrukcji tkanek miękkich we wszystkich odcinkach jamy ustnej wykorzystywano głównie płaty językowy (39 / 56,5%). W przednim odcinku zastosowano płaty złożone skórno-mięśniowe na m. piersiowym większym (8 / 11,6%) lub płaty mięśniowe na m. mostkowo-obojczykowo-sutkowym (6 / 8,7%). W bocznym oraz tylnym odcinku płaty skórne szyjne Bakamjiana (5 / 7,2%) (tabela XVII). Resekcję żuchwy wykonano u 64 chorych. U 30 chorych (46,9%) zakres resekcji obejmował część zębodołową z zachowaniem dolnego brzegu żuchwy, co niwelowało konieczność jej rekonstrukcji na tym etapie leczenia. Resekcję odcinkową żuchwy wykonano u 34 chorych (53,1%), przy czym u 19 z nich odstąpiono od natychmiastowej rekonstrukcji. W tej grupie zmiana pierwotna była zlokalizowana w bocznym i tylnym odcinku dna jamy ustnej, a do rekonstrukcji tkanek miękkich wykorzystywano głównie płaty o szerokiej mięśniowej szypule, co implikowało odroczenie odtworzenia ciągłości żuchwy. Rekonstrukcję żuchwy przeprowadzono u 15 chorych. Do rekonstrukcji żuchwy w 13 przypadkach wykorzystano wszczep metalowy (rycina 27) oraz w kolejnych 2 przypadkach przeszczep kości homogennej (rycina 28).

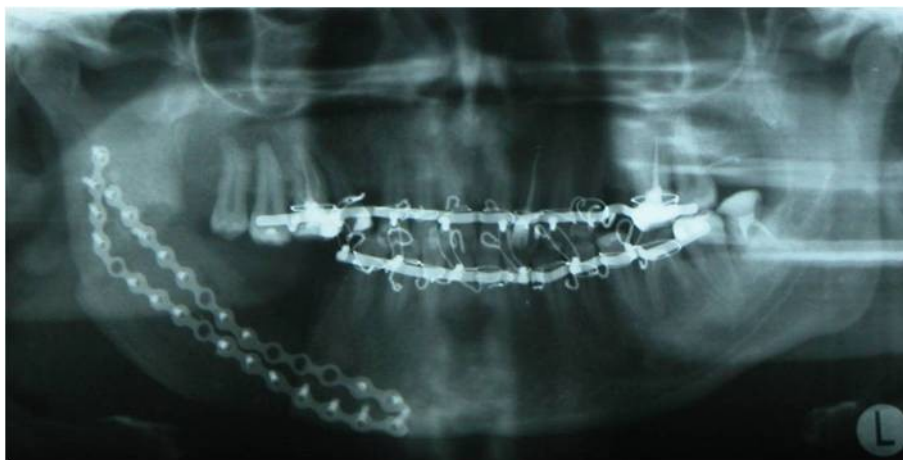
**Tabela XVII. Zastosowane metody rekonstrukcji tkanek miękkich.**

Rekonstrukcja tk.miękkich	Liczba	%
płat językowy	39	56,5
płat skórno-mięśniowy na m.piersiowym większym	8	11,6
wpspg + MSO	6	8,7
płat bakamijana	5	7,2
wpspg	3	4,3
płat policzkowy	2	2,9
MSO	2	2,9
płat językowy + MSO	1	1,4
płat skórno-mięśniowy z m.szerokiego szyi	1	1,4
płat karkowy	1	1,4



**Rycina 27. Rekonstrukcja żuchwy wszczepem tytanowym. Kadry śródoperacyjny, dopasowanie makropłyty przed resecją (a). Stan po rekonstrukcji w kontrolnym**

**badaniu TK (b). (Z materiału Katedry i Kliniki Chirurgii Czaszkowo- Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Instytutu Stomatologii UJ CM)**



**Rycina 28. Rekonstrukcja żuchwy przeszczepem kości homogennej na zdjęciu pantomograficznym. (Z materiału Katedry i Kliniki Chirurgii Czaszkowo- Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Instytutu Stomatologii UJ CM)**

Ocena Histologiczna preparatu operacyjnego

Śródoperacyjne badanie histopatologiczne (INTRA) marginesów po wycięciu raka wykonano u 21 chorych, z czego w 19 przypadkach otrzymano wynik ujemny, a w dwóch przypadkach materiał badany zawierał utkanie nowotworu. U jednego z tych chorych wykonywano zabieg ablacyjny o charakterze chirurgii ratującej, i nie udało się uzyskać radykalności nawet po poszerzeniu marginesu. U drugiego poszerzono margines bez kolejnego badania śródoperacyjnego. W ocenie histopatologicznej preparatu operacyjnego w 97% przypadków występowało utkanie raka płaskonabłonkowego (carcinoma planoepitheliale), i było zgodne z wynikiem histopatologicznym wycinka pobranego na etapie diagnostyki.

W ocenie histopatologicznej preparatu operacyjnego stwierdzono radykalność wycięcia ogniska pierwotnego w 82,6 % przypadków (57 chorych), wąski margines wycięcia poniżej 5 mm w 7,2% (5 chorych) a nieradykalne wycięcie w 10,1% przypadków (7 chorych). W zestawieniu radykalności z innymi parametrami potwierdzono istotną

statystycznie zależność od cechy T ( $p=0,0394$ ). Wraz ze wzrostem rozmiarów guza pierwotnego spada radykalność wycięcia ogniska pierwotnego. W przypadku zmian T1 wszystkie zabiegi były miejscowo radykalne, a w przypadku stopnia zaawansowania T4 aż 16.7% było nieradykalnych, a w kolejnych 13.9% stwierdzono wąski margines resekcji, co prezentuje tabela XVIII.

**Tabela XVIII. Radykalność zabiegu w zależności od zaawansowania klinicznego T.**

%	T1	T2	T3	T4
<b>radykalne</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	93,3	69,4
<b>wąski margines</b>	0	0	0	13,9
<b>nieradykalne</b>	0	0	<b>6,7</b>	<b>16,7</b>

Potwierdzono również istotną statystycznie korelację radykalności miejscowej zabiegu z wystąpieniem wznowy w okresie obserwacji ( $p=0,0345$ ). U 87,7% chorych z radykalnie usuniętym ogniskiem raka nie zaobserwowano wznowy miejscowej. Natomiast u ponad połowy chorych (57,1%) z nieradykalnie histologicznie usuniętym ogniskiem pierwotnym stwierdzono wznowę w okresie obserwacji 5 lat od rozpoczęcia leczenia (tabela XIX).

**Tabela XIX. Wystąpienie wznowy miejscowej w zależności od radykalności zabiegu operacyjnego.**

%	Radykalne	Wąski margines	Nieradykalne
<b>bez wznowy</b>	<b>87,7</b>	80	42,9
<b>wznowa miejscowa</b>	12,3	20	<b>57,1</b>

Wykazano również, iż w przypadku chorych w najwyższym stopniu zaawansowania klinicznego – T4, zastosowanie leczenia przedklinicznego statystycznie nie miało w wpływu na osiągnięcie radykalności zabiegu.

Nie wykazano spodziewanych zależności pomiędzy stopniem zróżnicowania histologicznego, lokalizacją ogniska pierwotnego i rodzajem dostępu chirurgicznego do ogniska pierwotnego, a uzyskaniem radykalności zabiegu.

W ocenie histopatologicznej węzłów chłonnych w preparacie operacyjnym potwierdzono obecność przerzutów u 34,8% chorych (24) oraz wykazano istotnie statystyczną zależność z kliniczną oceną węzłów chłonnych przed leczeniem (cecha N) ( $p=0,0138$ ). Wraz ze wzrostem cechy N ustalonej przed rozpoczęciem leczenia, rośnie częstość potwierdzonych histologicznie przerzutów do węzłów chłonnych (tabela XX). U 15% chorych potwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych, które klinicznie oceniono jako N0.

**Tabela XX. Potwierdzenie przerzutów do węzłów chłonnych w preparacie operacyjnym w zależności od cechy N.**

%	N0	N1	N2	N3
bez przerzutów	85	68,2	57,1	16,7
przerzuty	15	31,8	42,9	83,3

Zaobserwowano również wpływ stopnia zróżnicowania histologicznego raka na potwierdzone przerzuty do węzłów chłonnych. Ponad połowa chorych (57,9%) z rakiem wysokozróżnicowanym G-1 nie miała przerzutów do węzłów chłonnych. Natomiast u 57,1% chorych z rakiem niskozróżnicowanym, o wysokim stopniu złośliwości G-3, stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych. Nie wykazano jednak spodziewanej

zależności potwierdzenia przerzutów do węzłów w zależności do stopnia zaawansowania klinicznego T.

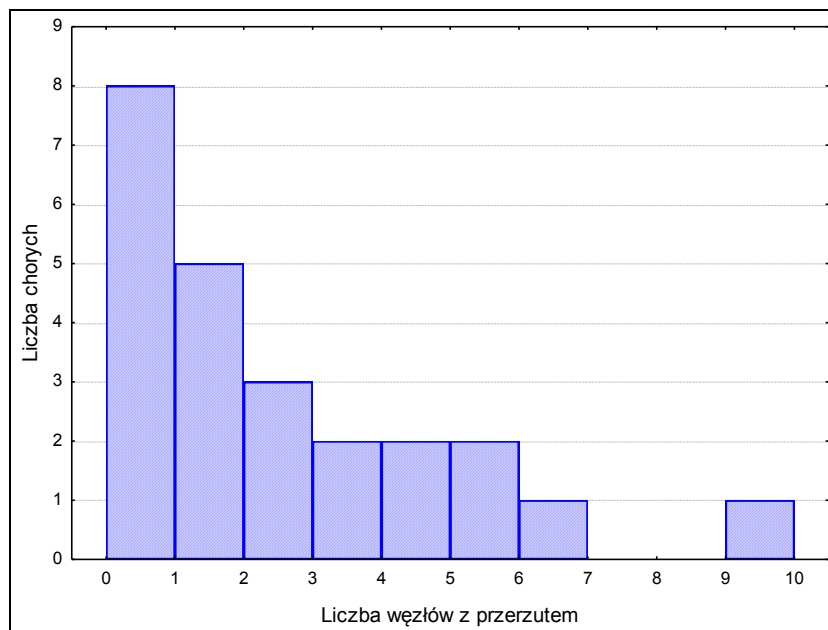
Naciekanie żuchwy przez nowotwór potwierdzono w badaniu histopatologicznym preparatu operacyjnego u 52,2% chorych, i w tej grupie zaobserwowano częstsze wystąpienie wznowy miejscowej w okresie obserwacji w porównaniu do chorych, u których nacieki nowotworowy obejmował okostną w 17,4% przypadków (tabela XXI).

**Tabela XXI. Wystąpienie wznowy miejscowej w zależności od stopnia naciekania kości przez nowotwór.**

%	Naciekanie kości	Naciekanie okostnej	Bez nacieku
<b>wznowa miejscowa</b>	25	8,3	9,5
<b>bez wznowy</b>	75	91,7	90,5

W grupie 24 chorych z potwierdzonymi przerzutami do węzłów chłonnych, w 79,2% przypadków (19 chorych) były to przerzuty jednostronne po stronie zmiany, obustronne w 4 przypadkach (16,7%) a w jednym przypadku po stronie przeciwnej względem ogniska pierwotnego. W 18 przypadkach (75%) stwierdzono przerzuty w obrębie górnego piętra szyi (poziomy I-II), w 6 (25%) w obrębie górnego i środkowego piętra szyi (poziomy I-III). Liczba przerzutowych węzłów chłonnych wahała się od 1 do 10 osiągając medianę 2 węzły (Q1=1; Q3=4,5) (rycina 29) na średnio 12,8 węzłów chłonnych odnalezionych w preparacie (od 3 do 32), osiągając w ocenie procentowej zajętych przerzutami węzłów chłonnych w stosunku do wszystkich w preparacie medianę 21,2 (Q1=12,5; Q3=50). W 20,8% przypadków (5 chorych) stwierdzono przechodzenie nowotworu poza torebkę węzła (łącznie 14 węzłów) .





**Rycina 29. Liczba przerzutowych węzłów chłonnych w preparacie węzłowym.**

Zestawiono ponadto stopień zróżnicowania histologicznego z lokalizacją przerzutów, naciekaniem poza torebkę węzła oraz liczbą przerzutowych węzłów chłonnych, nie obserwując istotnych statystycznie zależności. Zauważono jednak, że w przeciwieństwie do chorych z rakami w stopniu G-2 i G-3, u wszystkich chorych z rakiem wysokozróżnicowanym o niskim stopniu złośliwości G-1, węzły chłonne z przerzutem znajdowały się po stronie zmiany. Również u większości z nich (87,5%) przerzuty obejmowały tylko górne piętro szyi (poziomy I-II).

Antybiotykoterapia okołoperacyjna była stosowana u 60 chorych (97%), lecz na podstawie dostępnych danych nie można było stwierdzić, czy była to antybiotykoterapia celowana czy empiryczna. Najczęściej stosowano antybiotyki z grupy aminoglikozydów, rzadziej z grupy cefalosporyn.

Po leczeniu operacyjnym wczesne powikłania miejscowe wystąpiły u 36,2% chorych (25 chorych), najczęściej była to martwica częściowa płata (13 chorych) oraz rozejście rany pooperacyjnej (11 chorych). W jednym przypadku chory był reoperowany z powodu narastającego krwiaka na szyi po operacji węzłowej.

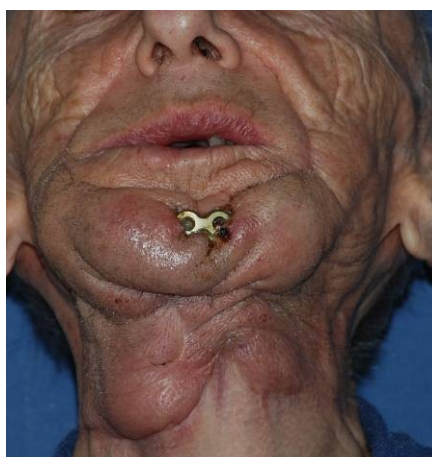
Wiek chorych oraz lokalizacja zmiany nie miały wpływu na wystąpienie powikłań miejscowych w grupie badanej. Natomiast zaobserwowano większą częstość występowania powikłań u chorych z większym stopniem zaawansowania choroby (tabela XXII) oraz w przypadku resekcji żuchwy (tabela XXIII). W przypadku odcinkowej resekcji odsetek powikłań miejscowych sięga prawie połowy przypadków (47%). Z dostępów chirurgicznych do ogniska pierwotnego obarczonym największym odsetkiem powikłań był dostęp przez kąt ust (46,2% z powikłaniem miejscowym), natomiast najmniejszym dostępy wewnątrzustny oraz pull-through (odpowiednio 27,3 % i 30%). Z powikłań miejscowych późnych dochodziło najczęściej do obnażenia makropłyty w przypadku zastosowania wczepu metalowego do rekonstrukcji żuchwy (rycina 30).

**Tabela XXII. Zestawienie wystąpienia powikłań miejscowych w zależności od stopnia zaawansowania ogniska nowotworowego T.**

Stopień zaawansowania	Powikłania miejscowe	Brak powikłań msc	Razem
<b>T1</b>	25,0%	75,0%	100%
<b>T2</b>	20,0%	<b>80,0%</b>	100%
<b>T3</b>	33,3%	66,7%	100%
<b>T4</b>	<b>44,4%</b>	55,6%	100%

**Tabela XXIII. Zestawienie wystąpienia powikłań miejscowych w zależności od zakresu resekcji kości żuchwy.**

Resekcja żuchwy	Powikłania miejscowe	Powikłania miejscowe	Razem
bez resekcji	20,0%	<b>80,0%</b>	100%
resekcja brzeżna	26,7%	73,3%	100%
resekcja odcinkowa	<b>47,0%</b>	52,9%	100%



**Rycina 30. Zewnątrzustne obnażenie makroptyły użytej do rekonstrukcji żuchwy po jej odcinkowej resekcji w przebiegu leczenia raka dna jamy ustnej. (Z materiału Katedry i Kliniki Chirurgii Czaszkowo- Szcękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Instytutu Stomatologii UJ CM)**

Wczesne powikłania ogólne po zabiegu operacyjnym wystąpiły u ponad połowy chorych (56,5% - 39 chorych). Była to najczęściej anemia wtórna w wyniku okołoperacyjnej utraty krwi u 38 chorych (55%) oraz występująca samodzielnie, lub częściej współistniejąca z anemią, hypoalbuminemia u 10 chorych (14,5%). W tym przypadku również wiek chorych nie miał wpływu na możliwość wystąpienia powikłań ogólnych w grupie badanej. Zaobserwowano natomiast wzrost częstości wystąpienia

powikłań ogólnych wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania klinicznego ( $p=0,0002$ ), sięgającej 80,6% przypadków powikłań, u chorych w stopniu zaawansowania klinicznego T4 (tabela XXIV). Częstość wystąpienia powikłań ogólnych wzrasta istotnie statystycznie w zależności od resekcji żuchwy ( $p<0,0001$  – 88,2% powikłań przy resekcji odcinkowej) (tabela XXV), rodzaju dostępu chirurgicznego do ogniska pierwotnego ( $p=,0003$  – 84,6% powikłań przy cięciu przez kąt ust) (tabela XXVI) oraz od rozległości zabiegu węzłowego ( $p<0,0001$  – 87,1% powikłań ogólnych po operacji radykalnej RND) (tabela XXVII).

**Tabela XXIV. Wystąpienie powikłań ogólnych w zależności od zaawansowania nowotworu.**

Stopień zaawansowania	Powikłania ogólne	Bez powikłań ogólnych	Razem
<b>T1</b>	25,0%	75,0%	100%
<b>T2</b>	20,0%	<b>80,0%</b>	100%
<b>T3</b>	40,0%	60,0%	100%
<b>T4</b>	<b>80,6%</b>	19,4%	100%

**Tabela XXV. Wystąpienie powikłań ogólnych w zależności od zakresu resekcji kości żuchwy.**

Resekcja żuchwy	Powikłania ogólne	Bez powikłań ogólnych	Razem
bez resekcji	40,0%	60,0%	100%
resekcja brzeżna	23,3%	76,7%	100%
resekcja odcinkowa	<b>88,2%</b>	11,8%	100%

Tabela XXVI. Wystąpienie powikłań ogólnych w zależności od dostępu chirurgicznego do dna jamy ustnej.

Dostęp chirurgiczny	Powikłania ogólne	Bez powikłań ogólnych	Razem
cięcie przez kąt ust	<b>84,6%</b>	15,4%	100%
cięcie przez środek wargi okalające bródkę	66,7%	33,3%	100%
dostęp wewnątrzustny	22,7%	<b>77,3%</b>	100%
pull-through	40,0%	60,0%	100%

Tabela XXVII. Wystąpienie powikłań ogólnych w zależności od zakresu zabiegu węzłowego.

Zabieg węzłowy	Powikłania ogólne	Bez powikłań ogólnych	Razem
RND	<b>87,1%</b>	12,9%	100%
SOHND	66,7%	33,3%	100%
SHND	25,8%	<b>74,2%</b>	100%

Zaobserwowano też istotną statystycznie zależność wystąpienia powikłań ogólnych od lokalizacji zmiany ( $p=0,0382$ ). Dla lokalizacji w bocznym oraz tylnym odcinku dna jamy ustnej powikłania wystąpiły u 71,4% chorych dla każdej z nich (tabela XXVIII).

Leczeniem anemii wtórnej, w zależności od parametrów morfologii oraz wydolności krążeniowej chorego, było przetaczanie preparatu Koncentratu Krwinek Czerwonych zgodnych grupowo. Najczęściej przetaczano po 2 jednostki KKCz (od 1 do 6). Hypoalbuminemię wyrównywano przetaczaniem preparatu 20% Albumin, od 2 do 8 jednostek.

**Tabela XXVIII. Wystąpienie powikłań ogólnych w zależności od lokalizacji zmiany nowotworowej.**

Lokalizacja zmiany	Powikłania ogólne	Bez powikłań ogólnych	Razem
przedni odcinek	41,2%	<b>58,8%</b>	100%
boczny odcinek	<b>71,4%</b>	28,6%	100%
tylny odcinek	<b>71,4%</b>	28,6%	100%

#### Obserwacja chorych

Wznowa miejscowa wystąpiła u 12 chorych (17,4%) w okresie od 2 do 14 miesięcy od leczenia chirurgicznego (średnio w 8 miesięcy). Średni wiek chorych ze wznową miejscową wynosił  $52,5 \pm 6,8$  lat, i był nieznacznie niższy od średniej wieku chorych bez wznowy miejscowej w okresie obserwacji (55,6 lat). Zaobserwowano większą częstość wystąpienia wznowy miejscowej wśród chorych mieszkających na wsi (25%) w porównaniu do chorych mieszkających w miastach (13,3%). Potwierdzono również istotnie statystyczną zależność pomiędzy wystąpieniem wznowy a wykształceniem ( $p=0,0445$ ). Aż u jednej trzeciej chorych z wykształceniem podstawowym stwierdzono wznowę w okresie pooperacyjnym (tabela XXIX).

**Tabela XXIX. Wystąpienie wznowy miejscowej w zależności od wykształcenia.**

Wykształcenie	Wznowa miejscowa	Bez wznowy	Razem
średnie	3,7%	96,3%	100%
wyższe	12,5%	87,5%	100%
zawodowe	28,0%	72,0%	100%
podstawowe	<b>33,3%</b>	66,7%	100%

Odnotowano także częstsze wystąpienie wznowy u chorych palących papierosy, natomiast w grupie chorych negujących palenie tytoniu, nie zaobserwowano ani jednego przypadku wznowy miejscowej w okresie obserwacji. Można się również dopatrzeć częstszego wystąpienia wznowy miejscowej w grupie zmian zlokalizowanych w tylnym (28,6%) jak i bocznym (21,4%) odcinku dna jamy ustnej, w przeciwieństwie do 11,8% przypadków wznowy w grupie zmian w odcinku przednim (tabela XXX).

**Tabela XXX. Wystąpienie wznowy miejscowej w zależności od lokalizacji zmiany nowotworowej.**

Lokalizacja	Wznowa miejscowa	Bez wznowy	Razem
przedni odcinek	11,8%	88,2%	100%
boczny odcinek	21,4%	78,6%	100%
tylny odcinek	<b>28,6%</b>	71,4%	100%

Zastosowane leczenie przedklinicznie wydaje się nie mieć wpływu w badanym materiale na wystąpienie wznowy miejscowej. Można natomiast dostrzec wzrost częstości wystąpienia wznowy miejscowej wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania klinicznego choroby, osiągając dla T4 22,2% przypadków wznów w okresie obserwacji (tabela XXXI).

**Tabela XXXI. Wystąpienie wznowy miejscowej w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego choroby w zakresie cechy T.**

Stopień zaawansowania	Wznowa miejscowa	Bez wznowy	Razem
<b>T1</b>	0,0%	100,0%	100%
<b>T2</b>	10,0%	90,0%	100%
<b>T3</b>	20,0%	80,0%	100%
<b>T4</b>	<b>22,2%</b>	77,8%	100%

Zaobserwowano istotnie statystyczną zależność pomiędzy wystąpieniem wznowy a stopniem zróżnicowania histologicznego zmiany ( $p=0,0080$ ), gdzie w przypadku chorych z rakiem wysokozróżnicowanym o niskim stopniu złośliwości G-1 wznowa wystąpiła jedynie u 5,3% chorych. W grupie chorych z niskozróżnicowanym rakiem o wysokim stopniu złośliwości G-3 wznowa wystąpiła w ponad połowie przypadków (57,1%) (tabela XXXII).



**Tabela XXXII. Wystąpienie wznowy miejscowej w zależności od stopnia zróżnicowania histologicznego guza.**

<b>G</b>	<b>Wznowa miejscowa</b>	<b>Bez wznowy</b>	<b>Razem</b>
<b>G 1</b>	5,3%	94,7%	100%
<b>G 2</b>	16,2%	83,8%	100%
<b>G 3</b>	<b>57,1%</b>	42,9%	100%

Również pierwotnie nieradykalne wycięcie ogniska nowotworu dało 57,1% przypadków wznowy miejscowej, pomimo reoperacji czy leczenia uzupełniającego. W przypadku wycięcia zmiany z wąskim marginesem, poniżej 5mm, wznowy wystąpiły u 20% chorych, a przy wycięciu radykalnym tylko u 12,3% chorych. Potwierdzono istotność statystyczną powyższej zależności ( $p=0,0125$ ) (tabela XXXIII).

**Tabela XXXIII. Wystąpienie wznowy miejscowej w zależności od uzyskanej radykalności zabiegu operacyjnego.**

<b>Radykalność</b>	<b>Wznowa miejscowa</b>	<b>Bez wznowy</b>	<b>Razem</b>
<b>radykalne</b>	12,3%	87,7%	100%
<b>wąski margines</b>	20,0%	80,0%	100%
<b>nieradykalne</b>	<b>57,1%</b>	42,9%	100%

W przypadku stwierdzenia w badaniu histopatologicznym naciekania kości można zaobserwować większą częstość wystąpienia wznowy miejscowej, sięgającą 25%, w przeciwieństwie do grup z potwierdzonym naciekiem jedynie okostnej (8,3%) lub bez naciekania kości ani okostnej (9,5%). Należało by raczej wiązać w tym przypadku ryzyko wystąpienia wznowy z zaawansowaniem klinicznym choroby T. Również w przypadku zastosowanej metody dostępu chirurgicznego, można zauważyć większą częstość wystąpienia wznowy w przypadku dostępu z cięcia przez kąt ust (19,2%), czy z cięcia przez środek wargi okalające bródkę (22,2%) w porównaniu z dostępem wewnątrzustnym (9,1%). W tym przypadku także ryzyko wystąpienia wznowy należy wiązać z zaawansowaniem klinicznym choroby, ponieważ dostępy obarczone większą częstością wznów miejscowych, były stosowane przede wszystkim dla stopni T3-T4 w przeciwieństwie do dostępu wewnątrzustnego, stosowanego dla stopni zaawansowania T1-T2. Zestawiając wystąpienie wznowy miejscowej z wystąpieniem wczesnych powikłań miejscowych w okresie pooperacyjnym, można potwierdzić istotną statystyczną zależność ( $p=0,0021$ ). W grupie chorych, u których wystąpiły owe powikłania, wznowa wystąpiła w 36% przypadkach, w przeciwieństwie do chorych bez powikłań, u których wznowa wystąpiła jedynie w 6,8% przypadków. Ta zależność także wskazuje na powiązanie wystąpienia wznowy miejscowej z zaawansowaniem klinicznym choroby, ponieważ wczesne powikłania miejscowe wystąpiły głównie u chorych z cechą T4 (44,4% powikłań), i w związku z tym poddanych resekcji odcinkowej żuchwy (47% powikłań).

Zastosowanie radioterapii uzupełniającej u 25 chorych, nie miało istotnego wpływu na ograniczenie wystąpienia wznów miejscowych, sięgając 20% przypadków. W przypadku braku wskazań do uzupełniającej radioterapii, wznowy miejscowe wystąpiły tylko u 12,5% chorych. U ponad połowy chorych (58,3%), u których wystąpiła wznowa miejscowa, zastosowano chemioterapię paliatywną. ( $p<0,0001$ ) (tabela XXXIV).

**Tabela XXXIV. Wystąpienie wznowy miejscowej w zależności od zastosowania chemioterapii uzupełniającej.**

	<b>Wznowa miejscowa</b>	<b>Bez wznowy</b>
chemioterapia	<b>58,3%</b>	7,0%
bez chemioterapii	41,7%	93,0%

Wznowa węzłowa w okresie obserwacji wystąpiła u 29% chorych, średnio w 10,3 miesiąca od leczenia chirurgicznego (od 4 do 22 miesięcy). Średni wiek chorych ze wznową węzłową wynosił  $58,5 \pm 9,6$  lat i był istotnie statystycznie wyższy ( $p=0,0493$ ) od średniej wieku chorych bez stwierdzonej wznowy węzłowej w okresie obserwacji ( $53,6 \pm 8,9$  lat). Zaobserwowano większą częstość wystąpienia wznowy węzłowej wśród chorych mieszkających na wsi (37,5%) w porównaniu do chorych mieszkających w miastach (24,4%). Zauważono również większą częstość wystąpienia wznowy węzłowej wśród chorych z wykształceniem podstawowym 44,4% oraz zawodowym 40%, następnie z wykształceniem średnim 18,5% oraz najmniejszą u chorych z wykształceniem wyższym 12,5%. Wśród czynników karcinogennych nie stwierdzono zależności pomiędzy wystąpieniem wznowy węzłowej a paleniem tytoniu. Porównując wystąpienie wznowy węzłowej w poszczególnych lokalizacjach zmiany pierwotnej, zaobserwowano najwyższą częstość wystąpienia wznowy, sięgającą 32,4% chorych, ze zmianami w przednim odcinku dna jamy ustnej pomimo, iż w tej lokalizacji występowało najwięcej przypadków z niskim stopniem zaawansowania choroby T-1. Nieco rzadziej doszło do wystąpienia wznowy węzłowej u chorych ze zmianami w bocznym odcinku (28,6%) a najrzadziej u chorych ze zmianami w tylnym odcinku dna jamy ustnej (14,3%).

Podobnie jak w przypadku wznowy miejscowej, zastosowane leczenie przedklinicznie wydaje się nie mieć wpływu w badanym materiale na wystąpienie wznowy węzłowej. Również stopień zaawansowania choroby w zakresie cech T oraz N wydaje się nie mieć wpływu na wystąpienie wznowy węzłowej. Warte odnotowania jest wystąpienie wznowy węzłowej w okresie obserwacji u 40,9% chorych z cechą N1, oraz u 20% chorych

z cechą N0, potwierdzając konieczność utrzymania zakresu zabiegu węzłowego w przypadkach zaawansowania klinicznego N0-1 (tabela XXXV).

**Tabela XXXV. Wystąpienie wznowy węzłowej w zależności od stopnia zaawansowania choroby w zakresie cechy N.**

N	Wznowa węzłowa	Bez wznowy	Razem
<b>N 0</b>	<b>20,0%</b>	80,0%	100%
<b>N 1</b>	<b>40,9%</b>	59,1%	100%
<b>N 2</b>	23,8%	76,2%	100%
<b>N 3</b>	33,3%	66,7%	100%

Można również zaobserwować tendencję statystyczną ( $p=0,0571$ ) pomiędzy wystąpieniem wznowy węzłowej oraz stopniem zróżnicowania histologicznego zmiany. Wyraźnie widać, iż w przypadku raka niskozróżnicowanego o wysokim stopniu złośliwości G-3, u ponad dwóch trzecich (71,4%) chorych, wystąpiła wznowa węzłowa w okresie obserwacji (tabela XXXVI).

**Tabela XXXVI. Wystąpienie wznowy węzłowej w zależności od stopnia zróżnicowania histologicznego guza.**

G	Wznowa węzłowa	Bez wznowy	Razem
<b>G 1</b>	26,3%	73,7%	100%
<b>G 2</b>	27,0%	73,0%	100%
<b>G 3</b>	<b>71,4%</b>	28,6%	100%

W ocenie histopatologicznej preparatu węzłowego potwierdzono istotnie statystyczną zależność pomiędzy potwierdzeniem przerzutów w preparacie operacyjnym a wystąpieniem wznowy węzłowej w okresie obserwacji ( $p=0,0243$ ). U prawie połowy chorych (45,8%), u których stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych w preparacie operacyjnym, doszło do wystąpienia wznowy węzłowej. Ponadto aż u 20% chorych bez potwierdzonych przerzutów w preparacie węzłowym również wystąpiła wznowa węzłowa (tabela XXXVII).

**Tabela XXXVII. Wystąpienie wznowy węzłowej w zależności od potwierdzenia przerzutów do węzłów chłonnych w preparacie operacyjnym.**

	Wznowa węzłowa	Bez wznowy	Razem
<b>stwierdzone przerzuty</b>	45,8%	54,2%	100%
<b>bez przerzutów</b>	20,0%	80,0%	100%

Wznowa węzłowa występowała częściej u chorych, u których stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych obustronnie w 75%, oraz tylko po stronie przeciwnej w 100%. Natomiast poziom węzłów chłonnych przerzutowych nie wpłynął na częstość wystąpienia wznowy węzłowej. W przypadku stwierdzenia przejścia nacieku nowotworowego poza torebkę węzła chłonnego, wznowa węzłowa wystąpiła aż u 80% chorych. Potwierdzono istotność statystyczną powyższej zależności ( $p=0,0091$ ) (tabela XXXVIII).

**Tabela XXXVIII. Wystąpienie wznowy węzłowej w zależności od wystąpienia nacieku poza torebkę węzła (ECS) w przypadku potwierdzonych przerzutów w preparacie operacyjnym.**

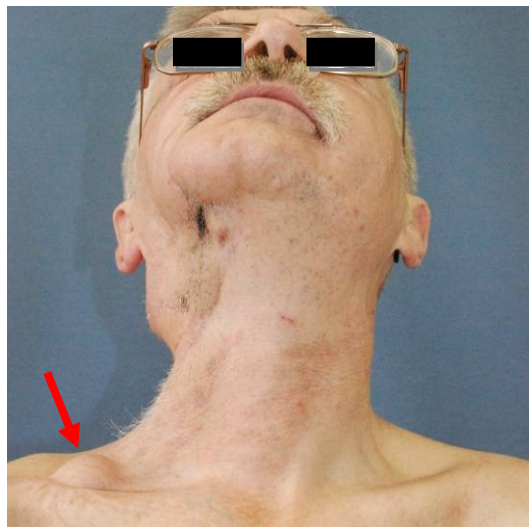
	<b>Wznowa węzłowa</b>	<b>Bez wznowy</b>	<b>Razem</b>
naciek poza torebkę węzła	<b>80,0%</b>	20,0%	100%
bez nacieku poza torebkę	22,9%	77,1%	100%

Można również zaobserwować tendencję statystyczną pomiędzy rozległością zabiegu węzłowego, a częstością wystąpienia wznowy węzłowej. Widać wyraźnie, iż w przypadku wykonywania mniejszego zakresu zabiegu węzłowego, jak limfangiektomia nadgnykowa SHND (poziomy IA-IB), częściej dochodzi do wznowy węzłowej (38,7%) z powodu, najpewniej niewystarczającego usunięcia węzłów z mikroprzerzutami, niż po operacji radykalnej RND (poziomy I-V) (tabela XXXIX).

**Tabela XXXIX. Wystąpienie wznowy węzłowej w zależności od rozległości usuniętych węzłów chłonnych szyi.**

	<b>Wznowa węzłowa</b>	<b>Bez wznowy</b>	<b>Razem</b>
<b>RND</b>	19,4%	80,6%	100%
<b>SOHND</b>	33,3%	66,7%	100%
<b>SHND</b>	<b>38,7%</b>	61,3%	100%

Potwierdza to również większa częstość wystąpienia wznowy węzłowej w przypadku dostępu w fałdzie szyi w okolicy podżuchwowej (66,7%), który był najczęściej wykorzystywany do limfangiektomii nadgnykowej SHND, w porównaniu do innych dostępów. Ponadto nie stwierdzono wpływu na wystąpienie wznowy węzłowej od rodzaju zabiegu węzłowego po stronie przeciwnej od zmiany, wykonania zabiegu blokowego a także radioterapii uzupełniającej i chemioterapii po leczeniu operacyjnym. Przykłady chorych, u których doszło do wznowy węzłowej przedstawiono na rycinach 31, 32.



**Rycina 31. Chory ze wznową węzłową w V poziomie szyi (zaznaczone strzałką) po operacji radykalnej (RND). (Z materiału Katedry i Kliniki Chirurgii Czaszkowo- Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Instytutu Stomatologii UJ CM)**



**Rycina 32. Chory ze wznową węzłową w poziomie IIB (zaznaczone strzałkami) w 10 miesiącu po operacji nadłopatkowo-gnykowej obustronnej z uzupełniającą radioterapią. (Z materiału Katedry i Kliniki Chirurgii Czaszkowo- Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Instytutu Stomatologii UJ CM)**

U 3 chorych (4,3%) stwierdzono w okresie obserwacji wystąpienie przerzutów odległych, średnio w 15,7 miesiąca od leczenia operacyjnego (10-19 miesięcy). Wykryto przerzuty odległe do kości, mózgu oraz wątroby. Ponadto u jednego z tych chorych stwierdzono nowe ognisko nowotworu. W tej grupie chorych zmiany w stopniach zaawansowania T3-4 zostały wycięte radykalnie z limfangiektomią nadgnykową obu lub jednostronną (SHND, poziomy IA-IB).

Leczeni chorzy byli w 58% przypadków obciążeni chorobami ogólnymi, w 32,5% przypadków były to choroby układu sercowo-naczyniowego, rzadziej schorzenia pulmonologiczne, metaboliczne czy endokrynologiczne. Średni wiek chorych obciążonych był zbliżony do średniego wieku pacjentów wolnych od chorób ogólnych i wynosił  $55,5 \pm 7,1$  lat. Zaobserwowano istotną statystycznie ( $p=0,0119$ ) większą częstość obciążenia chorobami ogólnymi u pacjentów mieszkających w mieście (68,9%), w porównaniu do zamieszkujących tereny wiejskie (37,5%) (tabela XL). Nie odnotowano natomiast wpływu obciążenia chorobami ogólnymi na wydłużenie czasu od początku choroby do rozpoznania histopatologicznego oraz od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia. Fakt obciążenia chorobami ogólnymi nie wpłynął również w grupie badanej na zwiększenie częstości

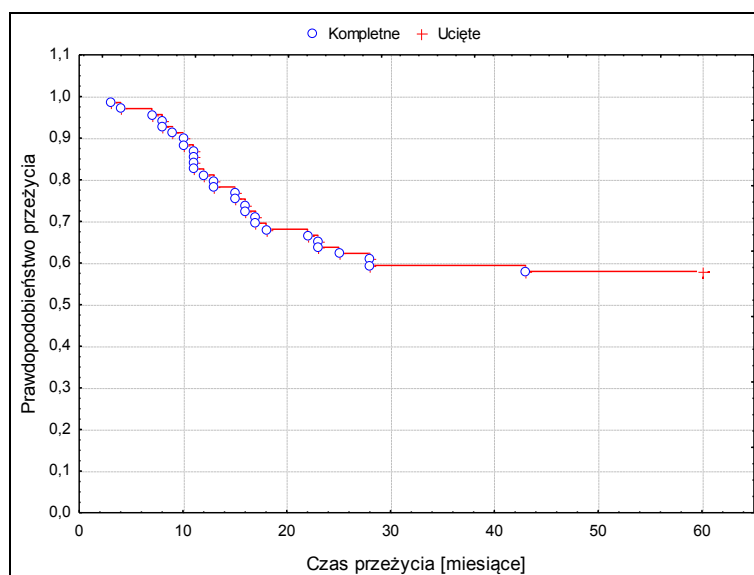


wystąpienia powikłań miejscowych oraz ogólnych po leczeniu operacyjnym, ani wystąpienia wznowy miejscowej i węzłowej w okresie obserwacji.

**Tabela XL. Występowanie schorzeń ogólnych w zależności od miejsca zamieszkania.**

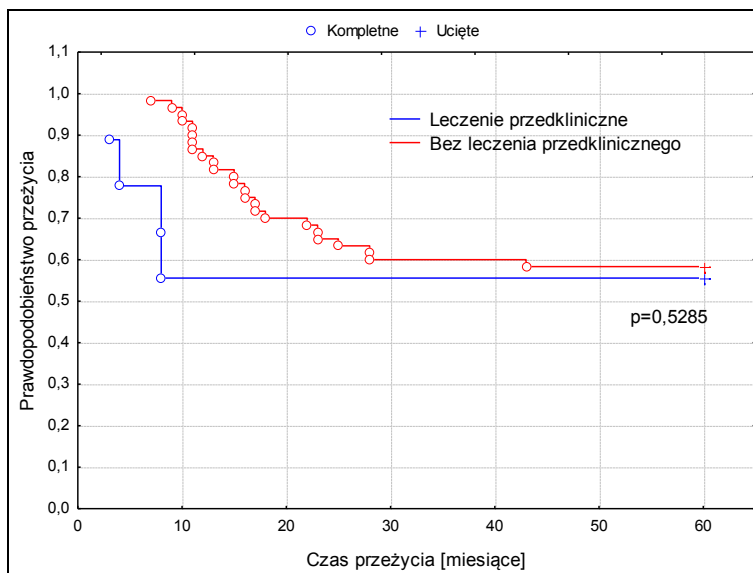
Zamieszkanie	Choroby ogólne	Nie obciążeni	Razem
wieś	37,5%	62,5%	100%
miasto	68,9%	31,1%	100%

W badanej grupie wszyscy chorzy byli poddani pełnej obserwacji w okresie 60 miesięcy od leczenia chirurgicznego, co pozwoliło na obliczenie prawdopodobieństwa przeżycia 5-letniego, które wyniosło 57,9% (rycina 33). Dla okresu 36 miesięcy prawdopodobieństwo przeżycia było nieznacznie wyższe i wynosiło 59,4%. Nie wykazano w analizowanej grupie istotnego wpływu wieku leczonych na prawdopodobieństwa przeżycia 5-letniego (analiza oparta o model proporcjonalnego hazardu Coxa;  $p=0,1599$ ).



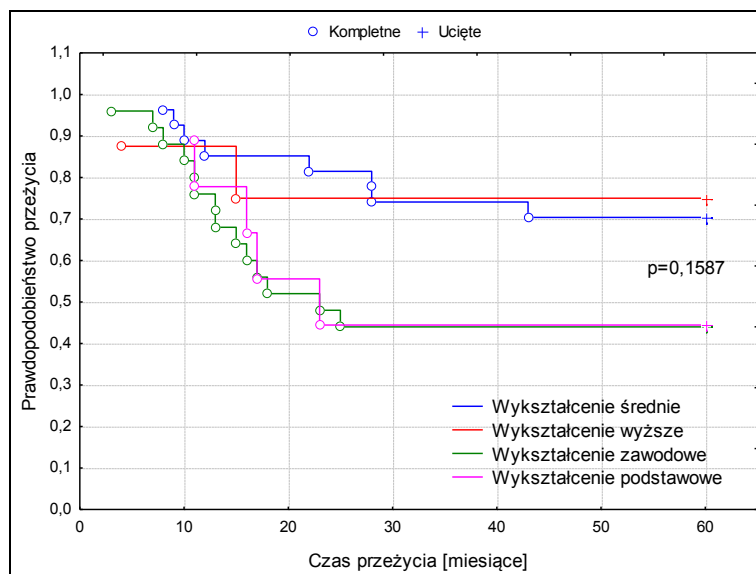
**Rycina 33. Krzywa prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego badanej grupy.**

Chorzy, u których ze względu na zaawansowanie choroby zastosowano leczenie przedkliniczne, mają mimo to mniejszą szansę przeżycia początkowego okresu obserwacji (rycina 34).



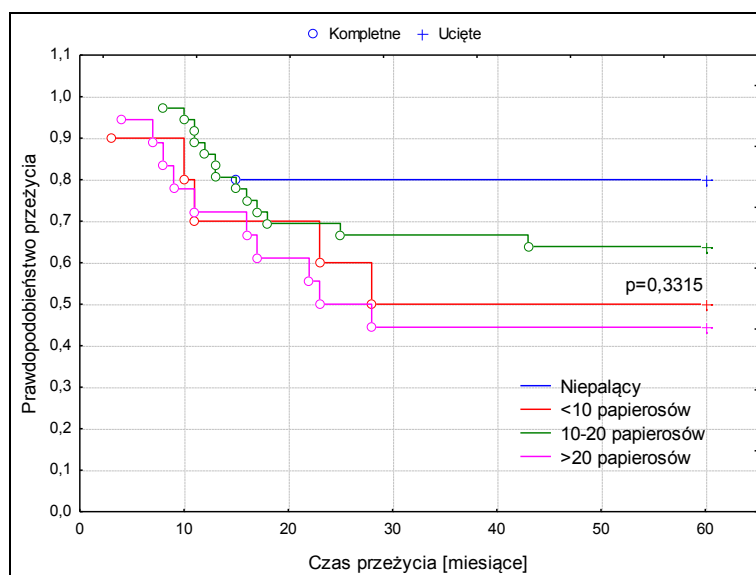
**Rycina 34. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od zastosowania leczenia przedklinicznego.**

Zaobserwowano mniejsze prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego w grupie chorych z wykształceniem podstawowym 44,4% oraz zawodowym 44%, w porównaniu z chorymi z wykształceniem średnim 70,4% oraz wyższym 75% (rycina 35).



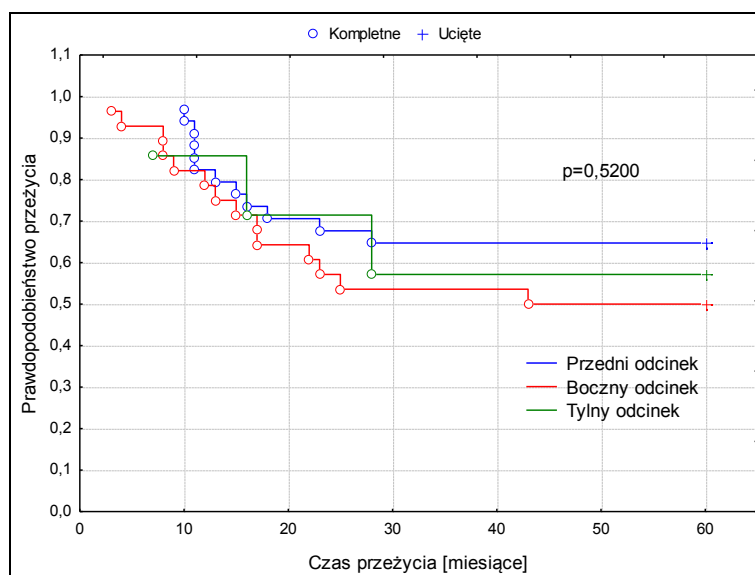
**Rycina 35. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od wykształcenia chorych.**

Można również zauważyć mniejsze prawdopodobieństwo przeżycia u chorych palących w porównaniu z chorymi niepalącymi (80%), lecz ze względu na małą licznosc grupy niepalących analiza jest mało precyzyjna (rycina 36).



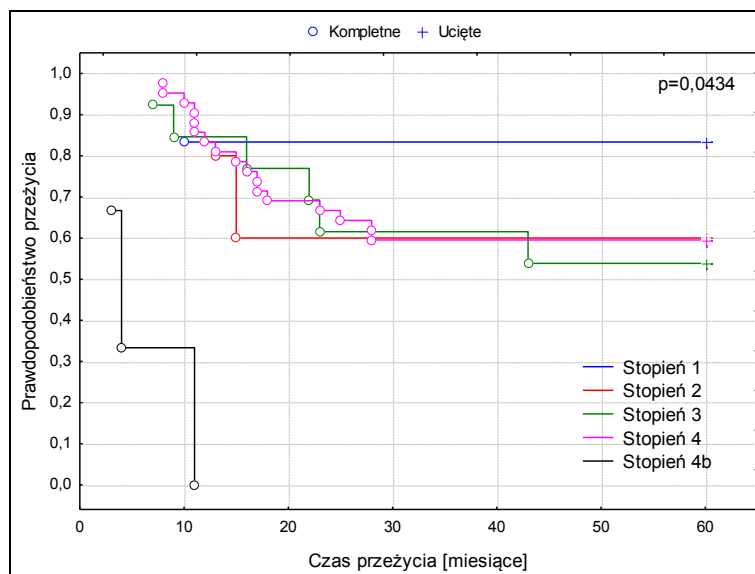
**Rycina 36. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od deklarowanego palenia tytoniu.**

W grupie chorych ze zmianami zlokalizowanymi w przednim odcinku dna jamy ustnej obserwuje się większe prawdopodobieństwo przeżycia sięgające 64,7%, w porównaniu lokalizacją zmian w tylnym 57,1% oraz bocznym 50% odcinku dna jamy ustnej (rycina 37).



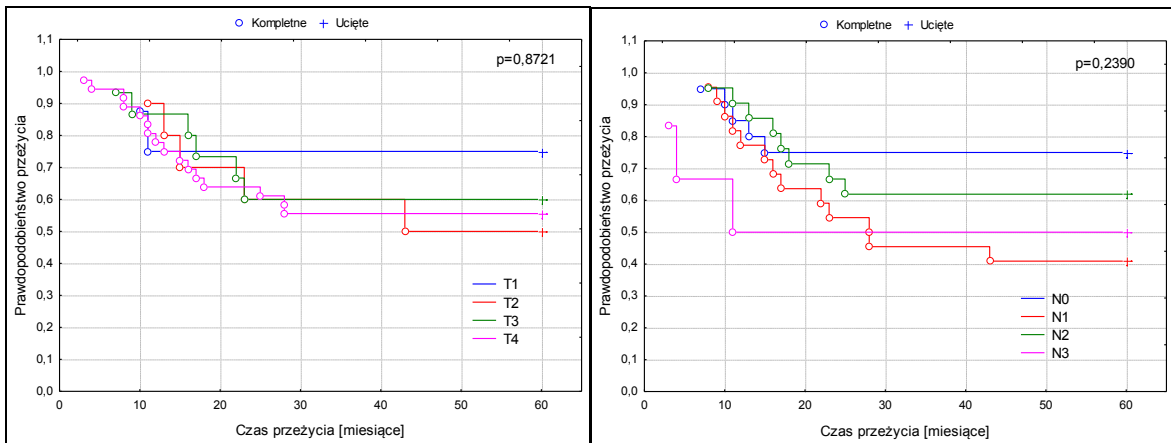
**Rycina 37. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od lokalizacji zmiany pierwotnej.**

Oceniając grupę pod kątem stopni wg klasyfikacji AJCC, widać istotną statystycznie zależność ( $p=0,0434$ ), gdzie wraz ze wzrostem zaawansowania maleje prawdopodobieństwa przeżycia 5-letniego. W I stopniu zaawansowania wynosi aż 83,3%, natomiast w stopniu najwyższym 4b. osiąga 0%. Można zauważyć, iż wszyscy chorzy w tym stopniu zaawansowania choroby zmarli w okresie do 12 miesięcy, pomimo zastosowanego leczenia (rycina 38).



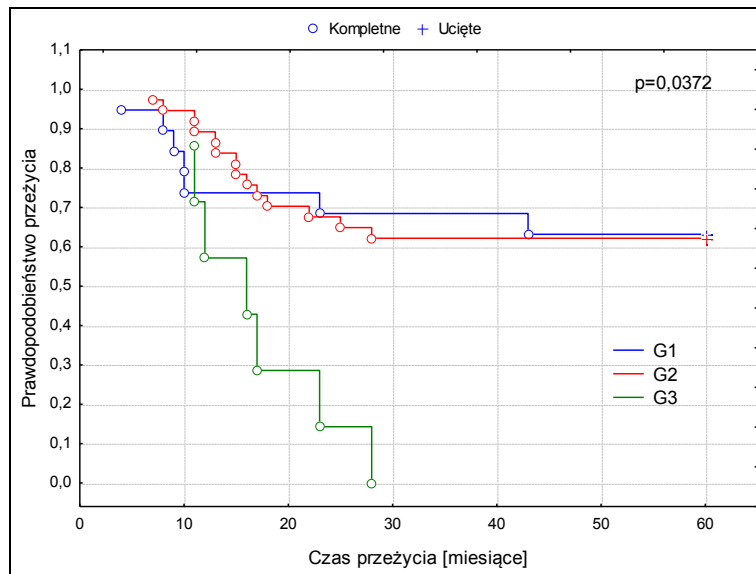
**Rycina 38. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od stopnia zaawansowania choroby AJCC.**

Analizując prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego choroby w zakresie cech T oraz N, można zauważyć prawidłowość, iż najwyższe prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego wystąpiło u chorych w najniższym stopniu zaawansowania T1, wynosząc 75% oraz N0, wynosząc 75% (rycina 39). Dalsza zależność nie przypada liniowo osiągając najniższe prawdopodobieństwo dla T2, wynoszące 50% oraz N1, wynoszące 40,9%. W grupie 10 chorych z cechą T2 w okresie obserwacji wystąpiły aż 4 przypadki wznowy węzłowej oraz po jednym przypadku wznowy miejscowej i przerzutów odległych, a wszystkie zabiegi były wykonane z dostępu wewnątrzustnego lub pull-through, i dominowały limfangiektomie nadgnykowe SHND (poziomy IA-IB). W grupie 22 chorych z cechą N1 w okresie obserwacji wystąpiło aż 9 przypadków wznowy węzłowej oraz po dwa przypadki wznowy miejscowej i przerzutów odległych, a węzły chłonne były usuwane prawie we wszystkich przypadkach w zakresie I poziomu. W wyższych stopniach zaawansowania T oraz N były wykonywane szersze dostępy chirurgiczne oraz szersze zabiegi węzłowe (SOHND oraz RND), dając wyższe prawdopodobieństwo przeżycia.



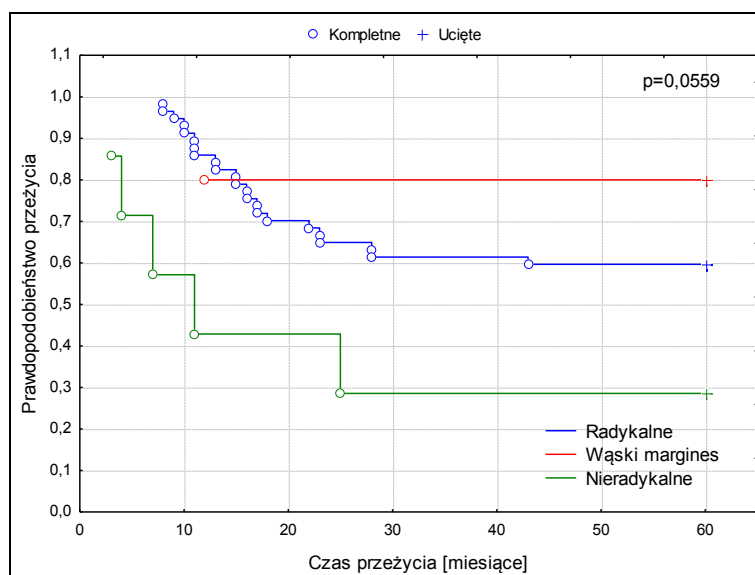
**Rycina 39. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od zaawansowania klinicznego choroby w zakresie cech T oraz N.**

Wykazano istotną statystycznie zależność ( $p=0,0372$ ) pomiędzy stopniem różnicowania histologicznego a prawdopodobieństwem przeżycia. Wszyscy chorzy ze zmianami o niskim stopniu różnicowania histologicznego G-3 zmarli przed upływem 3 lat. W przypadku wystąpienia zmiany o niższych stopniach złośliwości G-2 oraz G-1 prawdopodobieństwa przeżycia pięcioletniego były zbliżone i wynosiły odpowiednio 62,1% oraz 63,2% (rycina 40).

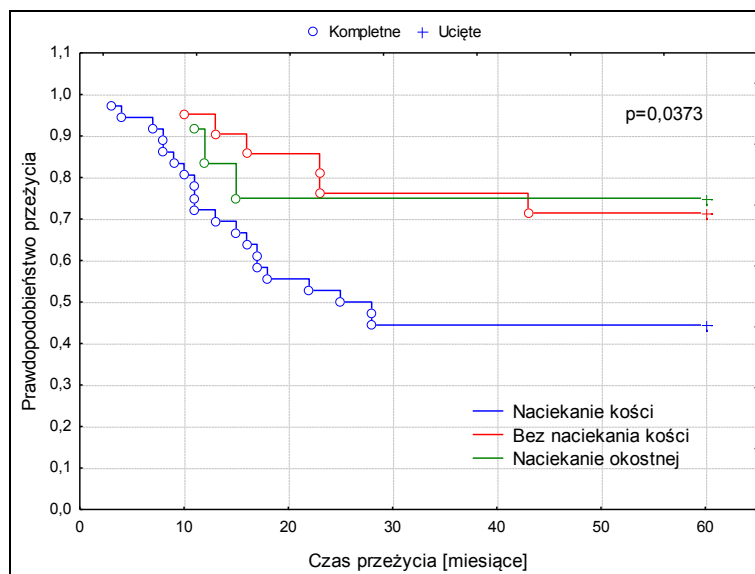


**Rycina 40. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od stopnia różnicowania histologicznego zmiany nowotworowej (Grading).**

Oceniając wyniki badania histopatologicznego preparatu operacyjnego, można zaobserwować znaczny spadek prawdopodobieństwa przeżycia w przypadkach, gdy zabieg wycięcia zmiany był nieradykalny 28,6% w porównaniu do przypadków, gdy uzyskano radykalność zabiegu 59,6% (rycina 41). Stwierdzenie w badaniu mikroskopowym naciekania kości przez nowotwór zmniejszyło istotnie statystycznie ( $p=0,0373$ ) prawdopodobieństwo przeżycia do 44,4%, w porównaniu do przypadków gdy nie doszło do nacieku kości (71,4%), lub gdy naciek nowotworowy obejmował jedynie okostną (75%) (rycina 42).



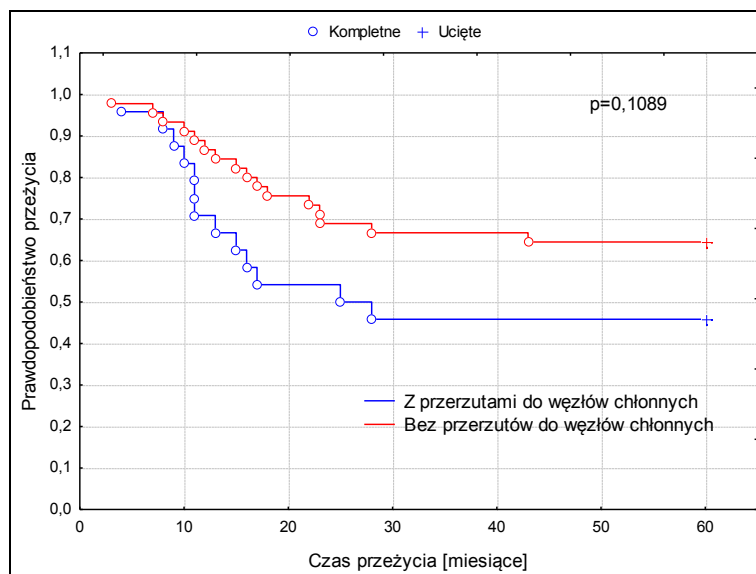
**Rycina 41. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od uzyskanej radykalności zabiegu operacyjnego.**



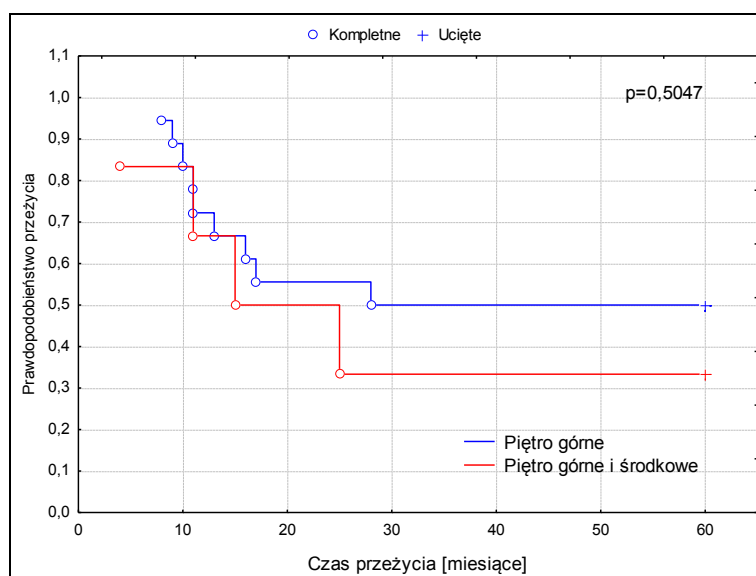
**Rycina 42. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od naciekania kości przez nowotwór w preparacie operacyjnym.**

Spadek prawdopodobieństwa przeżycia zaobserwowano również u chorych, u których stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych (45,8%), w porównaniu do chorych bez zmienionych przerzutowo węzłów (64,4%) (rycina 43), jak i w przypadkach gdy przerzuty obejmowały górne i środkowe piętro szyi (poziomy I-III) (33,3%), w porównaniu do przypadków zajęcia przerzutami jedynie piętra górnego szyi (poziomy I-II) (50%) (rycina 44).





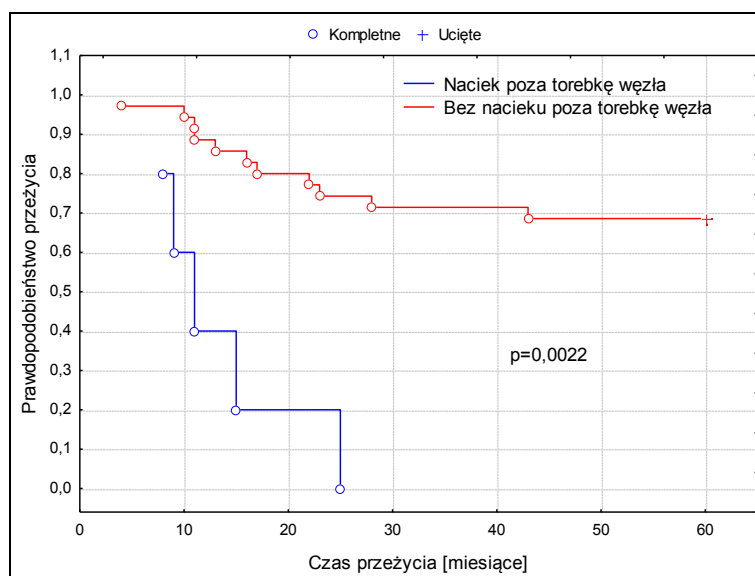
**Rycina 43. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych w preparacie operacyjnym.**



**Rycina 44. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od poziomów węzłów chłonnych szyi objętych przerzutami.**

Wykazano istotną statystycznie zależność ( $p=0,0022$ ) pomiędzy stwierdzeniem przechodzenia nacieku nowotworowego przez torebkę przerzutowo zmienionego węzła chłonного a prawdopodobieństwem przeżycia, co prezentuje rycina 45. Wszyscy chorzy, u których stwierdzono naciekanie raka poza torebkę węzła, zmarli w okresie od 8 do 25 miesięcy od leczenia, pomimo zastosowania u wszystkich uzupełniającego napromieniania

na pola szyjne. Prawdopodobieństwo przeżycia u chorych z przerzutami ograniczonymi torebką węzła, niezależnie od ich ilości wyniosło 68,6%.

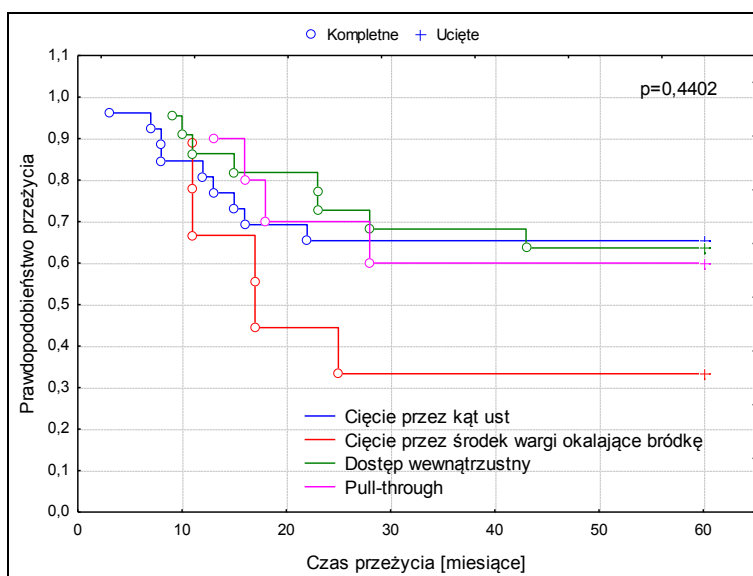


**Rycina 45. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od ECS.**

Poddając analizie metody leczenia chirurgicznego, wykazano nieznacznie niższe prawdopodobieństwo przeżycia, w przypadku odcinkowej resekcji żuchwy, wynoszące 52,9%, w porównaniu do grupy, u której nie wystąpiły wskazania do resekcji żuchwy 60%, oraz u której wykonano brzezną resekcję części zębodołowej 63,3%. Warto podkreślić, iż w badanej grupie, resekcję odcinkową żuchwy wykonywano, przede wszystkim, w stopniu zaawansowania T4, i to zaawansowanie choroby, wydaje się mieć główny wpływ na prawdopodobieństwo przeżycia. Nie zaobserwowano różnic, w prawdopodobieństwie przeżycia 5-letniego, w zależności od wykonania zabiegu blokowego usunięcia preparatu węzłowego wraz ze zmianą pierwotną oraz usunięciu w osobnych preparatach.

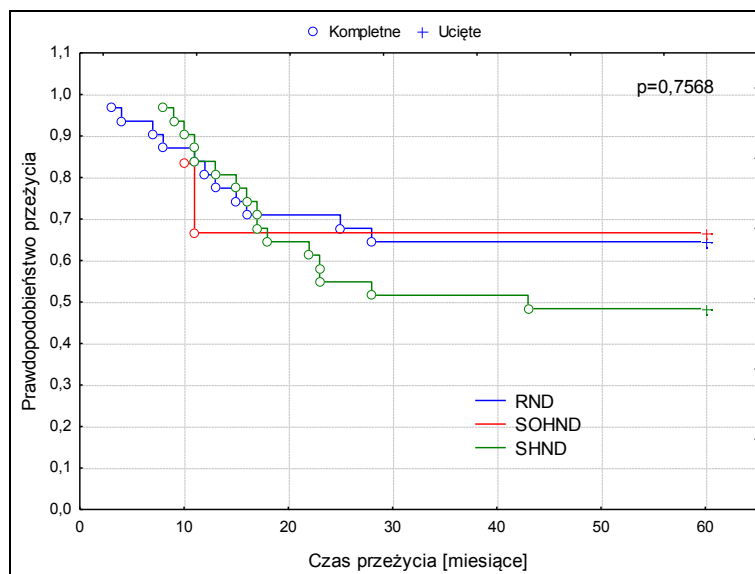
Oceniając zastosowane dostępy chirurgiczne do ogniska pierwotnego, zaobserwowano znaczne zmniejszenie prawdopodobieństwa przeżycia, jedynie w przypadku dostępu przez środek wargi okalającego bródkę, wynoszące 33,3% (rycina 46). Pozostałe dostępy, dawały zbliżone wartości prawdopodobieństwa: cięcie przez kąt ust 65,4%, dostęp wewnątrzustny 63,6%, dostęp pull-through 60%. W grupie chorych, u których zastosowano dostęp przez środek wargi okalający bródkę, w 33,3% przypadkach

wystąpił stopień zróżnicowania histologicznego G-3, który istotnie wpłynął na obniżenie prawdopodobieństwa przeżycia w przypadku tego dostępu.



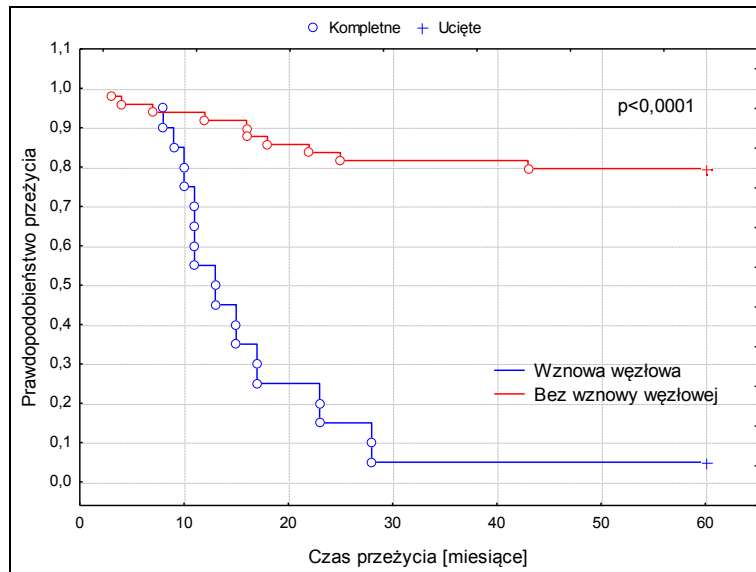
**Rycina 46. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od zastosowanego dostępu chirurgicznego do ogniska pierwotnego podczas zabiegu operacyjnego.**

Analizując rozległość zabiegów węzłowych, zaobserwowano spadek prawdopodobieństwa przeżycia u chorych, u których wykonano najmniejszy zabieg węzłowy – limfangiektomię nadgnykową (SHND, poziomy IA-IB) 48,4%, w porównaniu do limfangiektomii nadłopatkowo-gnykowej (SOHND, Poziomy I-III) 66,7% oraz operacji radykalnej (RND, poziomy I-V) 64,5%, co prezentuje rycina 47.



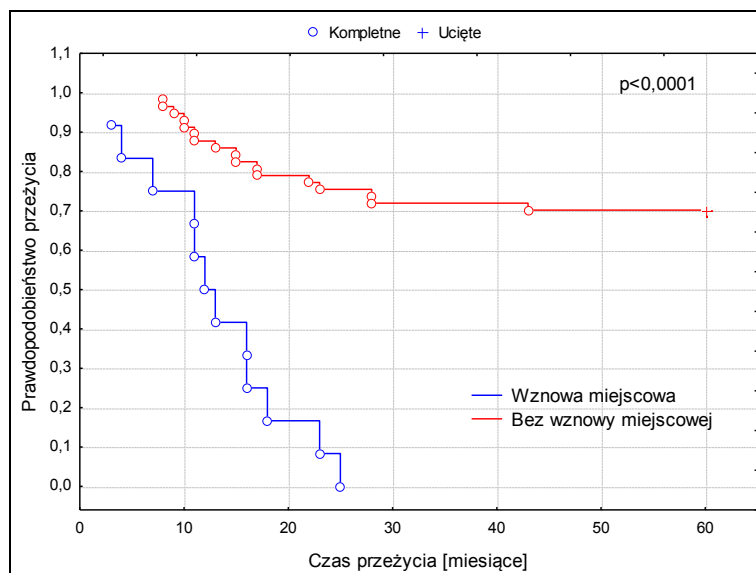
**Rycina 47. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od zakresu zabiegu węzłowego.**

Wykazano istotną statystycznie zależność ( $p < 0,0001$ ) pomiędzy wystąpieniem wznowy w węzłach chłonnych w okresie obserwacji a prawdopodobieństwem przeżycia, co przedstawia rycina 48. W grupie chorych bez wznowy węzłowej w okresie obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia osiąga 79,6%, w przeciwieństwie do chorych ze wznową węzłową, u których wynosi zaledwie 5%. Warto nadmienić, iż spośród 20 chorych ze wznową węzłową, 60% było poddanych pierwotnie limfangiektomii nadgnykowej (SHND, poziomy IA-IB).



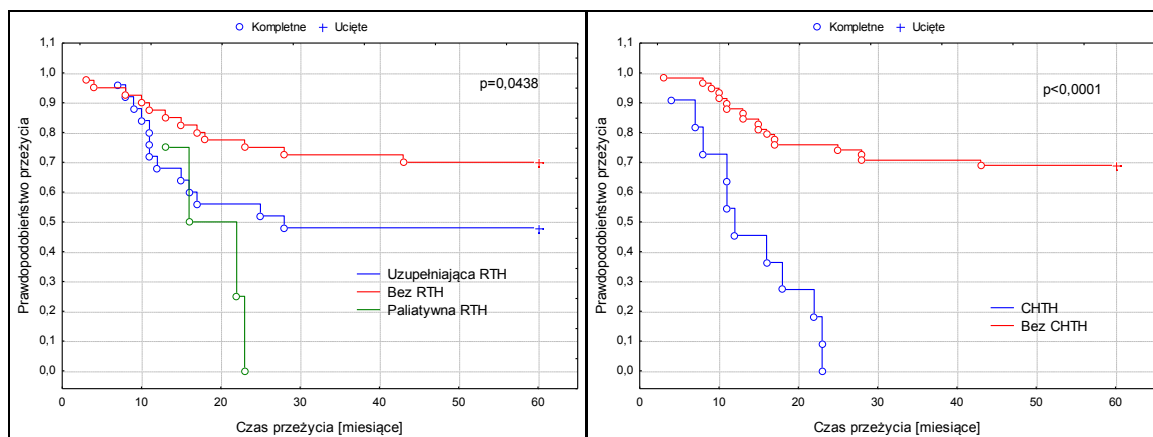
**Rycina 48. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od wystąpienia wznowy węzłowej w okresie obserwacji.**

Również wystąpienie wznowy miejscowej w okresie obserwacji wpłynęło istotnie statystycznie ( $p < 0,0001$ ) na prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego (rycina 49). Wszyscy chorzy ze wznową miejscową zmarli w okresie do 25 miesięcy od leczenia. Natomiast w grupie chorych bez wznowy miejscowej prawdopodobieństwo wyniosło 70,2%.



**Rycina 49. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od wystąpienia wznowy miejscowej w okresie obserwacji.**

Przeanalizowano także wpływ leczenia uzupełniającego i paliatywnego na prawdopodobieństwo przeżycia i stwierdzono istotny statystycznie wpływ zastosowania radioterapii ( $p=0,0438$ ) oraz chemioterapii paliatywnej ( $p<0,0001$ ) po leczeniu chirurgicznym. Najwyższe prawdopodobieństwo przeżycia zaobserwowano w przypadku braku wskazań do radioterapii (70%) oraz chemioterapii (69%) po leczeniu operacyjnym (rycina 50). W przypadkach konieczności zastosowania radioterapii uzupełniającej prawdopodobieństwo przeżycia spada do 48%, pomimo leczenia. Wskazaniem do leczenia napromienianiem było, przede wszystkim, potwierdzenie przerzutów do węzłów chłonnych w preparacie operacyjnym, w tym z naciekiem przechodzącym poza torebkę węzła (ECS) oraz nieradykalność miejscowa lub wąski margines w pojedynczych przypadkach. W przypadku konieczności zastosowania leczenia paliatywnego z wykorzystaniem radioterapii u 4 chorych oraz chemioterapii u 11 chorych, wszyscy zmarli w okresie do 23 miesięcy od leczenia chirurgicznego.



**Rycina 50. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności zastosowanego leczenia uzupełniającego i paliatywnego: radioterapii (RTH) oraz chemioterapii (CHTH).**

W badanym materiale radioterapii pooperacyjnej poddano 25 chorych. Z tej grupy, pomimo zastosowanego leczenia, zmarło 52% chorych. Rozpatrując zaawansowanie węzłowe choroby (cecha N) w momencie rozpoczęcia leczenia, zauważono znacznie więcej przypadków zgonów w grupie chorych w stopniu N1 (87,5%) niż u chorych z cechą N3 (25%) ( $p=0,0782$ ) (tabela XLI). Podobnie najwięcej zgonów stwierdzono po operacji nadgnykowej (SHND – 83,3%) wykonywanej przy niższych stopniach zaawansowania

N0-N1, w przeciwieństwie do operacji radykalnej (RND – 40%) wykonywanej w najwyższych stopniach zaawansowania N2-N3 ( $p=0,1760$ ) (tabela XLII).

**Tabela XLI. Odsetek zgonów w grupie chorych poddanych uzupełniającej radioterapii w zależności od zaawansowania klinicznego w zakresie cechy N.**

	N 0	N 1	N 2	N 3
<b>zmarli</b>	33,3%	<b>87,5%</b>	40,0%	25,0%
<b>żyją</b>	66,7%	12,5%	60,0%	<b>75,0%</b>

**Tabela XLII. Odsetek zgonów w grupie chorych poddanych uzupełniającej radioterapii w zależności od rozległości usuniętych węzłów chłonnych szyi.**

	RND	SOHND	SHND
<b>zmarli</b>	40,0%	50,0%	<b>83,3%</b>
<b>żyją</b>	<b>60,0%</b>	50,0%	16,7%

Ponadto, w przypadku stwierdzenia postaci raka o najwyższym stopniu złośliwości G-3, oraz potwierdzenia nacieku poza torebkę węzła chłonnego, zastosowane leczenie napromienianiem nie wpłynęło na poprawę wyniku leczenia. Wszyscy chorzy ze zmianami w stopniu zróżnicowania G-3 zmarli, pomimo leczenia (tabela XLIII, XLIV). Zauważono istotną statystycznie zależność pomiędzy stopniem zróżnicowania a przeżyciem ( $p=0,0187$ ). Wszyscy chorzy, u których stwierdzono naciekanie poza torebkę przerzutowego węzła chłonnego również zmarli, pomimo leczenia ( $p=0,0028$ ).

**Tabela XLIII. Odsetek zgonów w grupie chorych poddanych uzupełniającej radioterapii w zależności od stopnia różnicowania histologicznego zmiany nowotworowej.**

	<b>G 1</b>	<b>G 2</b>	<b>G 3</b>
<b>zmarli</b>	28,6%	54,5%	<b>100,0%</b>
<b>żyją</b>	<b>71,4%</b>	45,5%	0,0%

**Tabela XLIV. Odsetek zgonów w grupie chorych poddanych uzupełniającej radioterapii w zależności od ECS.**

	<b>ECS</b>	<b>Bez nacieku</b>
<b>zmarli</b>	<b>100,0%</b>	33,3%
<b>żyją</b>	0,0%	<b>66,7%</b>

## **2. Jakość życia**

Przeprowadzono ocenę jakości życia leczonych chorych według własnego formularza (załącznik 1) oraz w standardzie EORTC QLQ-30 (załącznik 2) i EORTC QLQ – H&N35 (załącznik 3). Nie uzyskano jednak satysfakcjonującej liczby odpowiedzi umożliwiającej pełną analizę danych. W zakresie zaproponowanej własnej ankiety uzyskano 35% odpowiedzi chorych z pełnym okresem obserwacji. Na ankiety standaryzowane EORTC, najpewniej ze względu na ich stopień skomplikowania oraz wiek leczonych,, uzyskano tylko pojedyncze odpowiedzi.



Na grupę chorych, którzy odpowiedzieli na pytania w zaproponowanym kwestionariuszu własnym składało się 12 mężczyzn oraz 2 kobiety, w średnim wieku 50,7 lat, czyli o ponad 4 lata niższym niż w całym badanym materiale. Aż 78,6 % deklaroowało palenie powyżej 20 papierosów dziennie. Dwóch chorych miało zastosowane leczenie przedkliniczne, chemio- oraz chemio-radioterapii. Prawie trzy czwarte chorych (71,4%) rozpoczęło leczenie w 4 stopniu zaawansowania choroby w klasyfikacji AJCC. U wszystkich wycięciu zmiany pierwotnej towarzyszyła resekcja żuchwy odcinkowa bądź brzeźna, z dostępu najczęściej przez kąt ust, oraz operacją węzłową radykalną (RND). 35,7% było poddanych pooperacyjnej radioterapii.

Kwestionariusz zawierał pytania oceniające różne elementy wpływające na jakość życia jak stosowanie uzupełnień protetycznych, utrzymaniem higieny jamy ustnej, dolegliwości miejscowych, wpływu na pracę zawodową, uzyskany efekt estetyczny, ocenę ogólnego stanu zdrowia oraz stanu psychicznego.

Połowa chorych nie użytkowała protez już przed leczeniem, a pozostała połowa zgłaszała problemy z użytkowaniem protez. W aspekcie utrudnienia utrzymania higieny jamy ustnej, uzyskano równy rozkład odpowiedzi, przy czym chorzy nie zgłaszający problemów po rekonstrukcji tkanek miękkich, mieli zastosowany płat językowy. W punkcie trzecim, pytając o miejscowe dolegliwości, jak niedoczulica w zakresie skóry twarzy lub szyi, uzyskano 35,7% odpowiedzi wskazujących, iż tego typu dolegliwości utrudniały chorym codzienne funkcjonowanie. Ponad połowa chorych zgłaszała nieznaczne lub duże dolegliwości bólowe i zaburzenia czynności stawu barkowego i byli to chorzy po radykalnej operacji szyi (RND). Pozostali chorzy nie zgłaszający tych dolegliwości, byli poddani mniej rozległym, selektywnym zabiegom węzłowym (SOHND oraz SHND). U połowy badanych choroba nowotworowa oraz jej leczenie utrudniło lub uniemożliwiło wykonywanie dalszej pracy zawodowej. Ponad połowa chorych (57,1%) była zadowolona z uzyskanego wyniku estetycznego leczenia choroby. W tej grupie byli chorzy z niższymi stopniami zaawansowania klinicznego, leczeni najczęściej z dostępu wewnątrzustnego z rekonstrukcją płatem językowym. Mimo to, oceniali oni negatywnie swój ogólny stan zdrowia i samopoczucie psychiczne po leczeniu onkologicznym. Ponad połowa chorych (57,1%) oceniała swój obecny stan zdrowia fizycznego za nieco,

lub znacznie gorszy, niż przed operacją, i byli to chorzy w wyższych stopniach zaawansowania klinicznego, poddani rozległym zabiegom z dostępów zewnątrzustnych. Również taka sama liczba chorych oceniała swoje samopoczucie psychiczne jako gorsze, choć w tej grupie były zastosowane różne metody leczenia i chorzy byli w różnych stopniach zaawansowania klinicznego. Natomiast 35,7% podawało lepsze samopoczucie psychiczne w porównaniu do stanu sprzed operacji, pomimo negatywnego wpływu na pracę zawodową, rozległych operacji czy wznowy w okresie obserwacji. Wiek tych chorych był niższy na tle całej grupy

Nie zaobserwowano istotnych różnic w ocenie jakości życia u chorych poddanych resekcji brzożnej żuchwy, w porównaniu do chorych poddanych odcinkowej resekcji żuchwy, ale prawie wszystkim wykonano jednoczasową jej rekonstrukcję.

Pomimo negatywnego wpływu na jakość życia, aż 71,4% chorych podjęłoby jeszcze raz decyzję o leczeniu, wiedząc, jak w rzeczywistości będzie wyglądał proces leczenia i jego skutki.

## V. DYSKUSJA

Nowotwory złośliwe dna jamy ustnej, pod względem częstotliwości występowania wśród złośliwych nowotworów u człowieka, zajmują w Polsce miejsce czterdzieste drugie i stanowiły w 2012 roku 0,39% spośród wszystkich złośliwych nowotworów u mężczyzn i 0,12% u kobiet [30]. W ponad 95% przypadków złośliwych nowotworów dna jamy ustnej histologicznie stwierdza się utkanie raka płaskonabłonkowego, który w tej lokalizacji cechuje się relatywnie wysoką inwazyjnością miejscową i zdolnością do przerzutowania do węzłów chłonnych. Wystąpienie wznowy miejscowej oraz późnych przerzutów regionalnych to główna przyczyna zgonów [10,95,111]. W Polsce zachorowalność i śmiertelność z powodu raka płaskonabłonkowego dna jamy ustnej ma nadal tendencję wzrostową [30-33].

Predylekcja względem płci w materiale własnym odbiega od danych statystycznych dla populacji polskiej, gdzie proporcje pomiędzy zachorowaniami na raka dna jamy ustnej u mężczyzn i u kobiet mieszczą się w granicach M:K 3.1-5.7:1 [30-33]. W grupie badanej przewaga mężczyzn była większa i wynosiła 10.5:1. W piśmiennictwie proporcje nowych zachorowań osiągają odpowiednio M:K 10.5:1 na Tajwanie, 8:1 w Brazylii [112] a także odwrotne M:K 1:2 w Tajlandii [113]. W krajach Unii Europejskiej proporcje nowych zachorowań na raka dna jamy ustnej wynoszą M:K 1.8:1 w Holandii [114] oraz 2:1 we Włoszech [72]. Przyczyn powyższych różnic można szukać w poziomie rozwoju społeczeństwa, dostępności opieki medycznej, czy świadomości zdrowotnej.

Rozkład wieku leczonych ze średnią 55 lat zgodny jest z wynikami statystycznymi podawanymi w piśmiennictwie, gdzie szczyt zachorowań na raka dna jamy ustnej przypada na wiek 50-64 [30], czy 51-55 [113] lat. Dla raka jamy ustnej średni wiek wynosi 54.5-58 lat [110,112].

Oceniając wpływ czynników karcinogennych stwierdzono, iż wśród leczonych, 92,8% chorych deklarowało palenie tytoniu, w tym aż ponad połowa (52,2%) paliła do 20 sztuk papierosów dziennie. Według innych autorów ponad 90% chorych na raka jamy ustnej podaje używanie produktów tytoniowych [34,113]. Wśród osób palących,

niezależnie od deklarowanej ilości papierosów dziennie, większość zgłaszała się ze stopniami zaawansowania T3-T4. Natomiast aż 60% osób niepalących zgłosiło się do leczenia w stopniu zaawansowania T1, co można wytłumaczyć zwiększoną czujnością onkologiczną oraz nawykami prozdrowotnymi. W grupie badanej jedynie 7,2 % chorych negowało palenie tytoniu oraz 14,5 % negowało spożywanie alkoholu.

Powszechnym jest zgłaszanie się chorych do leczenia w wyższych stopniach zaawansowania klinicznego. Według danych z piśmiennictwa chorzy z rakiem dna jamy ustnej zgłaszają się do leczenia w zaawansowanych stadiach choroby, 42.6% w IV stopniu wg. AJCC oraz 61.8% w stopniach T3-T4 [72,112]. Wyniki te są zbliżone z danymi z materiału własnego, gdzie 60.9% chorych było w IV stopniu zaawansowania klinicznego wg. AJCC oraz 74% w stopniach T3-T4. W stopniu zaawansowania T1 większość (70%) zmian była zlokalizowana w przednim odcinku dna jamy ustnej. Natomiast w stopniu T3 oraz T4 ponad połowa zmian (odpowiednio 73,3% oraz 52,8%) zlokalizowana była w bocznym i tylnym odcinku dna jamy ustnej. Tłumaczyć to można łatwiejszą wykrywalnością zmian zlokalizowanych w bardziej dostępnym do badania, przednim odcinku dna jamy ustnej. W momencie rozpoczęcia leczenia, tylko u 29% chorych nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych, a w piśmiennictwie odsetek ten wynosi 49,3-54.5% [72,112]. Powyższa rozbieżność może wynikać z różnic w badaniu klinicznym, bądź większej ilości chorych z powikłaniami zapalnymi w materiale chorych. Zaobserwowano również tendencję statystyczną do występowania najwyższych stopni zaawansowania klinicznego AJCC w młodszym wieku (IVb – 48lat oraz IVa - 53,9 lat), w porównaniu do niższych, gdzie w II stopniu wynosi 61,4 lata. Potwierdzono również ( $p=0,0002$ ) częstsze przerzutowanie raka do węzłów chłonnych w młodszym wieku (N2 – 49,5lat, N3 - 50,2lat), w porównaniu do starszych chorych (N0 - 60,5lat, N1 - 57lat). Powyższy wynik sugeruje mniejszą dynamikę choroby nowotworowej u osób starszych lub większą agresywność w przebiegu raka dna jamy ustnej u chorych młodszych.

Analiza wykazała, że w badanej grupie najczęściej występowały raki średnio-zróżnicowane histologicznie G-2 (53,6% przypadków). Wysoko-zróżnicowane G-1 raki występowały rzadziej w 27,5% a najrzadziej, najgorzej rokujący, nisko-zróżnicowany G-3 w 10,1%, występujący u nieco młodszych chorych. Wyniki te korespondują

z obserwacjami Lopez-Cedrun i de Llano, odpowiednio G-2 - 53.2% przypadków, G-1 – 35.9%, G-3 10.9% przypadków [96]. Wszyscy chorzy z grupy badanej ze zmianami w stopniu zróżnicowania histologicznego G-3 zmarli w okresie obserwacji w czasie od 11 do 28 miesięcy od leczenia, pomimo leczenia skojarzonego.

Potwierdzono również zależność pomiędzy cechą T oraz N ( $p=0,0032$ ), gdzie wraz ze wzrostem rozmiarów ogniska pierwotnego, rośnie stopień zajęcia przerzutami węzłów chłonnych, czego nie potwierdza we własnym materiale De Zinis i Bolzoni [115].

## 1. Leczenie chirurgiczne

Resekcja podłoża kostnego była wykonana u prawie wszystkich chorych (92,8%), przy czym odcinkową resekcję wykonano u 34 chorych (49,3%), a brzeżną części zębodołowej u 30 chorych (43,5%). Mając na uwadze lokalizację zmiany pierwotnej, w przednim odcinku dna jamy ustnej najczęściej stosowano wycięcie zmiany z resekcją brzeżną żuchwy (58,8%). Natomiast w bocznym oraz tylnym odcinku, wycięcie zmiany z resekcją odcinkową żuchwy, odpowiednio u 60% i 57,1% chorych. Brown i wsp. [94] analizując miejsce penetracji i drogi szerzenia nacieku nowotworowego w obrębie żuchwy oraz rodzaje naciekania, proponuje zachowawcze podejście umożliwiając wykonanie resekcji brzeżnej w przypadkach mniej zaawansowanych. Podobnie Hyung Yun [93] przedstawia schemat diagnostyczny pozwalający w planowaniu leczenia uwzględnić zachowanie ciągłości żuchwy. W badanej grupie potwierdzono także zależność pomiędzy stopniem zaawansowania ogniska pierwotnego a zakresem resekcji kości ( $p=0,0000$ ), gdzie 82,4% resekcji odcinkowych żuchwy wykonano dla stopnia zaawansowania T4.

W ocenie histopatologicznej preparatu operacyjnego stwierdzono radykalność wycięcia ogniska pierwotnego w 82,6 % przypadków, wąski margines - poniżej 5 mm w 7,2%, a brak radykalności w 10,1% przypadków. Trudności w osiągnięciu radykalności wycięcia raka dna jamy ustnej potwierdzają dane z piśmiennictwa, w materiale Fivese'a i wsp. stwierdzono 25,9% zabiegów nieradykalnych [116]. W badanej grupie uzyskano precyzyjne określenie marginesu resekcji, choć niektórzy autorzy podają trudności we właściwym określeniu marginesu w preparacie operacyjnym, sięgające nawet 20%

przypadków [117]. Wynikają one w dużej mierze ze różnic w sposobie przygotowania preparatów w pracowniach histopatologii.

W ocenie naciekania kości w preparacie operacyjnym potwierdzono naciekanie u ponad połowy chorych (52,2%). Inni autorzy podają rozbieżne wyniki histologicznego potwierdzenia naciekania kości leczonych chorych z powodu raka dna jamy ustnej od 24,1% [116] do 62% [94].

## **2. Postępowanie z węzłami chłonnymi szyi**

W ocenie histopatologicznej przerzutów do węzłów chłonnych w preparacie operacyjnym potwierdzono obecność węzłów przerzutowych u 34,8% chorych, co koresponduje z obserwacjami innych autorów (27.7 – 53.5%) [72,81,112,115,116]. Zaobserwowano też, iż wraz ze wzrostem cechy N ustalonej przed rozpoczęciem leczenia, rośnie częstość potwierdzonych histologicznie przerzutów do węzłów chłonnych ( $p=0,0138$ ). Zauważalna fałszywie dodatnia ocena w badaniu klinicznym węzłów chłonnych jako przerzutowych (w materiale własnym: N1-68,2%, N2-57,1%, N3-16,7%), wiąże się często z zapalnym charakterem zmian w węzłach po nadkażeniu owrzodzenia florą bakteryjną jamy ustnej i mylnej ocenie jako zmienionych przerzutowo. Zwraca jednak uwagę potwierdzenie przerzutów do węzłów chłonnych u 15% chorych, u których klinicznie oceniono węzły na N0. Autorzy również zwracają uwagę na stosunkowo częste przerzuty do węzłów chłonnych sięgające nawet 26% przypadków chorych w stopniu cN0 [95,115,118].

Zaobserwowano również wpływ stopnia zróżnicowania histologicznego raka na obecność przerzutów do węzłów chłonnych. U ponad połowy chorych (57,1%) z rakiem niskozróżnicowanym, o wysokim stopniu złośliwości G-3, stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych. T.M.P. Amaral i wsp. [95] potwierdza statystyczną zależność częstszego występowania przerzutów do węzłów chłonnych dla raka dna jamy ustnej w stopniach zróżnicowania G-2 i G-3.

W ocenie topografii przerzutów do węzłów chłonnych w 16,7% stwierdzono przerzuty obustronne, a w 4,2% przypadków tylko po przeciwnej stronie względem umiejscowienia ogniska pierwotnego. W innych opracowaniach można znaleźć wartości podobne, 18,6% dla przerzutów bilateralnych oraz 3,6% dla kontrilateralnych [72,81]. W grupie chorych ze stwierdzonymi przerzutami do węzłów chłonnych, u 75% występowały w I oraz II poziomie, a u 25% w poziomach I-III. W piśmiennictwie odsetek przerzutów przedstawia się następująco: dla I poziomu 45,5-56% , dla II – 34,8-59%, III – 25-34,8%, IV – 9,9-16,1% oraz V – 2,7-5,9% [72,112,115]. Dzięki powyższym analizom autorzy proponują w przypadku zaawansowania N0, jako wystarczające, selektywne usunięcie układu chłonnego z poziomów I-III (SOHND), bez wpływu na wynik leczenia [72,112,118-120]. W przypadkach miejscowo bardziej zaawansowanych T2-4, gdzie ryzyko ukrytych przerzutów sięga 52,4%, niezbędne jest wykonanie operacji radykalnej (RND) [72]. Przy kwalifikacji do zabiegu węzłowego istotna jest głębokość nacieku nowotworu. Gdy głębokość nacieku jest niższa niż 2mm, w przypadku klinicznej cechy N0, można rozważyć biopsję węzła wartowniczego [85]. Natomiast kiedy naciek sięga powyżej 2-3mm, znacznie wzrasta ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych i niezbędnym jest wykonanie zabiegu elektywnego [85,119,121]. W każdym przypadku podejrzenia w ocenie klinicznej przerzutów do węzłów chłonnych, należy wykonać operację radykalną lub ewentualnie zmodyfikowaną (RND, MRN) [85,120].

Jednym z istotnych czynników wpływających na wynik leczenia jest przechodzenie nacieku nowotworowego poza torebkę węzła (ECS), które stwierdzono w 20,8% przypadków. Autorzy podają wyniki sięgające nawet 58% ECS, których częstość rośnie wraz ze wzrostem cechy N [81,115].

### **3. Leczenie uzupełniające**

Leczenie chirurgiczne, jako jedyną terapię, zastosowano u 53,6% chorych, w połączeniu z radioterapią pooperacyjną u 27,5% chorych a radiochemioterapią uzupełniającą u 8,7% chorych co daje podobne proporcje jak u innych autorów sięgające odpowiednio 46,1%, 29,6% oraz 1,1% [122]. Chorzy w grupie poddanej leczeniu

uzupełniającemu zdiagnozowani byli w IV i III stopniu zaawansowania klinicznego i zakwalifikowani do w/w leczenia ze względu na potwierdzenie przerzutów do węzłów chłonnych w preparacie operacyjnym, bądź nieradykalności oraz wąskiego marginesu resekcji guza. Jest to zgodne z wytycznymi z piśmiennictwa [1,31,85,88]. Radioterapia pooperacyjna była prowadzona do dawki 56-66Gy, a chemioterapia schemacie cis-platyna + 5-fluorouracyl, co również pokrywa się ze standardami leczenia w tym czasie [1,31,85,88,92]. Zastosowanie radioterapii uzupełniającej w materiale badanym nie miało jednak istotnego wpływu na ograniczenie wznów miejscowych, sięgając 20% przypadków. U chorych poddanych tylko leczeniu chirurgicznemu wznowy miejscowe wystąpiły tylko u 12,5% chorych.

#### **4. Obserwacja - wznowy**

W okresie 5-letnim wznowa miejscowa wystąpiła u 17,4% chorych, średnio w 8 miesięcy od leczenia chirurgicznego. W piśmiennictwie odnotowano odsetek wznowy u 10,7% chorych, również w okresie średnio 8 miesięcy od rozpoczęcia leczenia [123].

Odnotowano wzrost częstości wystąpienia wznowy miejscowej wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania klinicznego choroby, osiągając dla T4 22,2% przypadków wznów w okresie obserwacji. Zaobserwowano istotnie statystyczną zależność pomiędzy wystąpieniem wznowy a stopniem zróżnicowania histologicznego zmiany ( $p=0,0080$ ), gdzie w przypadku chorych z rakiem wysokozróżnicowanym o niskim stopniu złośliwości G-1, wznowa wystąpiła jedynie u 5,3% chorych. Natomiast w grupie z niskozróżnicowanym rakiem, o wysokim stopniu złośliwości G-3, wznowa wystąpiła w ponad połowie przypadków (57,1%).

Również pierwotnie nieradykalne wycięcie ogniska nowotworu dało 57,1% przypadków wznowy miejscowej, pomimo reoperacji czy leczenia uzupełniającego. W przypadku wycięcia zmiany z wąskim marginesem, poniżej 5mm, wznowy wystąpiły u 20% chorych, a przy wycięciu radykalnym, tylko u 12,3% chorych ( $p=0,0125$ ).



Wznowa węzłowa w okresie obserwacji wystąpiła u 29% chorych, średnio w 10,3 miesiąca od leczenia operacyjnego. Zaobserwowano wystąpienie wznowy węzłowej w okresie obserwacji u 40,9% chorych z cechą N1 oraz u 20% chorych z cechą N0, potwierdzając konieczność zwiększenia zakresu zabiegu węzłowego, w przypadkach zaawansowania klinicznego N0-N1. Jak proponują autorzy, w przypadku cechy N0, zakres zabiegu węzłowego powinien obejmować poziomy I-III (SOHND), a w przypadku każdej cechy N+ należy wykonać radykalne usunięcie układu chłonnego szyi (RND, mRND) [72,112,118,120]. Potwierdza to fakt, iż w badanej grupie, aż u 20% chorych bez potwierdzonych przerzutów w preparacie węzłowym, wystąpiła wznowa węzłowa. Podobnie aż u 38,7% chorych, u których wykonano limfangiektomię nadgnykową (SHND), wystąpiła wznowa węzłowa, gdyż najpewniej zakres zabiegu nie objął przerzutów ukrytych, czy mikroprzerzutów do węzłów chłonnych.

Wystąpienie wznowy węzłowej zależy również od stopnia zróżnicowania histologicznego zmiany. W przypadku raka niskozróżnicowanego, o wysokim stopniu złośliwości G-3, u ponad dwóch trzecich (71,4%) chorych wystąpiła wznowa węzłowa w okresie obserwacji. Autorzy również potwierdzają stopień zróżnicowania histologicznego G (Grading) jako predyktor wystąpienia przerzutów i wznowy węzłowej [95]. Ponadto u prawie połowy chorych (45,8%), u których stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych w preparacie operacyjnym, doszło do wystąpienia wznowy węzłowej. W przypadku stwierdzenia przejścia nacieku nowotworowego poza torebkę węzła chłonnego wznowa węzłowa wystąpiła aż u 80% chorych.

## **5. Ocena przeżyć 5-letnich i rokowania**

Pomimo postępu w skojarzonym leczeniu onkologicznym, rokowanie dla chorych z rakiem jamy ustnej jest nadal niepomyślne, ze średnim 5-letnim przeżyciem osiagającym 40-55% [101-103,122,124-128]. W badanej grupie chorych 5-letnie przeżycia wynosiły 57,9%. Na wskaźnik 5-letnich przeżyć wpływa stopień zaawansowania klinicznego choroby. W badanej grupie osiągnięto wyniki dla niższych stopni zaawansowania I-83.3%, II-60.0% oraz dla wyższych III-53.8%, IVa-59.2%, IVb-0%, potwierdzając wartość tej cechy

jako predyktora rokowania. Potwierdzają to dane z piśmiennictwa, odpowiednio I-82,9%, II-70,1%, III-57,4%, IVa-45,9%, IVb-34,3% [95,96,128].

Najwyższe wartości prawdopodobieństwa przeżycia 5-letniego w materiale własnym stwierdzono w przypadku cechy T1 – 75% oraz N0 – 75%. Kreppel i wsp. odnotował wyniki dla T1 – 82,9% oraz N0 – 67,5% [128]. Najniższe wartości prawdopodobieństwa przeżycia 5-letniego dały cechy T2 – 50% oraz N1 – 40,9%. W tej grupie zauważono, iż wszystkie zabiegi wykonane były z dostępu wewnątrzustnego lub pull-through, a węzły chłonne były usuwane głównie w zakresie pierwszego poziomu węzłowego (SHND). W piśmiennictwie najniższe wskaźniki przeżycia odnotowano dla cechy T4b – 34,3% oraz N2 – 40,8% [128]. Kolejnym istotnym predyktorem rokowania jest stopień zróżnicowania histologicznego zmiany nowotworowej [95,96]. Jak wykazano wcześniej, w przypadku nowotworów w niskim stopniu zróżnicowania G-3, przebieg choroby znacznie różnił się od tych z cechą G-1, G-2. W materiale własnym wszyscy chorzy w stopniu G-3 zmarli w okresie do 3 lat od rozpoczęcia leczenia.

Kolejnymi czynnikami, które wpłynęły negatywnie na prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego były nieradykalność miejscowa zabiegu (przeżycia 5-letnie – 28,6%) oraz naciekanie kości w preparacie operacyjnym (przeżycia 5-letnie – 44,4%), co potwierdza Shaw i wsp. [107].

Obecność przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych u chorych z rakiem dna jamy ustnej stanowi jeden z czynników predykcyjnych o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym [95,98,111,129]. W badanym materiale w ocenie węzłów chłonnych znaleziono kilka czynników wpływających na rokowanie jak ECS, czy poziom szyi przerzutowych węzłów chłonnych. Przerzuty do węzłów chłonnych w preparacie operacyjnym stwierdza się w 27,7 – 53,5% przypadków [72,81,112,115,116]. W grupie badanej, w 34,8% przypadków potwierdzonych przerzutów do węzłów chłonnych, prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego spadło do 45,8%, podobne wyniki uzyskali Woolgar i wsp. [111]. W grupie badanej fakt objęcia przerzutami węzłów chłonnych III i IV poziomu szyi obniża rokowanie do 33,3%, co potwierdzają dane z piśmiennictwa [111]. Ryzyko zgonu zwiększa dodatkowo obecność nacieku raka poza torebką węzła chłonnego (ECS) [111,130], który w materiale badanym osiągnął 100% śmiertelności w okresie do 25

miesiący od rozpoczęcia leczenia, i okazał się najistotniejszym predyktorem rokowania w ocenie węzłów chłonnych. Potwierdzając poprzednie wnioski dotyczące zakresu zabiegu węzłowego zaobserwowano spadek prawdopodobieństwa przeżycia u chorych, u których wykonano limfangiektomię nadgnykową (SHND) 48,4%.

Wystąpienie wznowy również znacząco obniża rokowanie, w przypadku wznowy węzłowej do 5% prawdopodobieństwa przeżycia 5-letniego, oraz w przypadku wznowy miejscowej 0%, co potwierdzają inni autorzy [111].

Zastosowanie leczenia uzupełniającego nie poprawiło rokowania. Ponadto zauważono, iż w przypadku stwierdzenia postaci raka o najwyższym stopniu złośliwości G-3 oraz potwierdzenia nacieku poza torebkę węzła chłonnego, zastosowane leczenie napromienianiem nie wpłynęło na poprawę wyniku leczenia. Wszyscy chorzy ze zmianami w stopniu zróżnicowania G-3, oraz u których stwierdzono naciekanie poza torebkę przerzutowego węzła chłonnego, zmarli pomimo leczenia uzupełniającego.

## VI. WNIOSKI

1. U chorych z rakiem dna jamy ustnej z cechą N(-), operacja węzłowa powinna polegać na usunięciu węzłów z I-III poziomu węzłowego szyi (SOHND). W przypadku N(+), konieczne jest wykonanie zabiegu radykalnego, ewentualnie zmodyfikowanego (mRND, RND).
2. Leczenie skojarzone nie wpłynęło na zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia chorych z rakiem dna jamy ustnej.
3. Najistotniejszymi prognostycznymi czynnikami przeżycia w przypadku raka dna jamy ustnej są: stopień zaawansowania klinicznego, stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu oraz potwierdzone badaniem histopatologicznym przechodzenie nacieku nowotworowego poza torebkę węzła chłonnego (ECS).

## **VII. Załączniki**

### **Załącznik nr.1**



## EORTC QLQ - H&N35

Pacjenci czasami podają, że mają następujące objawy lub problemy. Proszę wskazać w jakim zakresie odczuwał/a Pan/i te objawy lub problemy w ubiegłym tygodniu. Proszę zakreślić cyfrę najbardziej Panu/i odpowiadającą.

<b>Czy w ostatnim tygodniu</b>	<b>Nigdy</b>	<b>Czasami</b>	<b>Często</b>	<b>Bardzo Często</b>
31. Miał/a Pan/i bóle w ustach ?	1	2	3	4
32. Miał/a Pan/i bóle w szczękach?	1	2	3	4
33. Czy odczuwał/a Pan/i wrażliwość w ustach?	1	2	3	4
34. Miał/a Pan/i ból w gardle?	1	2	3	4
35. Miał/a Pan/i problemy przełykając płyny ?	1	2	3	4
36. Miał/a Pan/i problemy przełykając papkowate pokarmy ?	1	2	3	4
37. Miał/a Pan/i problemy przełykając pokarmy stałe ?	1	2	3	4
38. Zachłystywał/a się Pan/i połykając ?	1	2	3	4
39. Miał/a Pan/i problemy ze swoimi zębami ?	1	2	3	4
40. Miał/a Pan/i problemy szeroko otwierając usta ?	1	2	3	4
41. Czy odczuwał/a Pan/i suchość w ustach ?	1	2	3	4
42. Miał/a Pan/i lepka ślinę ?	1	2	3	4
43. Miał/a Pan/i problemy z odczuwaniem zapachów ?	1	2	3	4
44. Miał/a Pan/i problemy z odczuwaniem smaku ?	1	2	3	4
45. Kaszlał/a Pan/i ?	1	2	3	4
46. Miał/a Pan/i chrypkę ?	1	2	3	4
47. Czuł/a się Pan/i chory/a ?	1	2	3	4
48. Martwił Pana/ią wygląd ?	1	2	3	4
49. Miał/a Pan/i kłopoty jedząc ?	1	2	3	4
50. Miał/a Pan/i kłopoty jedząc z rodziną ?	1	2	3	4

Proszę wypełnić następną stronę.

<b>Czy w ostatnim tygodniu</b>	<b>Nigdy</b>	<b>Czasami</b>	<b>Często</b>	<b>Bardzo często</b>
51. Miał/a Pan/i kłopoty jedząc z innymi ludźmi ?	1	2	3	4
52. Miał/a Pan/i kłopoty w znalezieniu przyjemności w jedzeniu ?	1	2	3	4
53. Miał/a Pan/i kłopoty rozmawiając z innymi ludźmi ?	1	2	3	4
54. Miał/a Pan/i kłopoty rozmawiając przez telefon ?	1	2	3	4
55. Miał/a Pan/i kłopoty w kontaktach rodzinnych ?	1	2	3	4
56. Miał/a Pan/i kłopoty w towarzyskich kontaktach z przyjaciółmi ?	1	2	3	4
57. Miał/a Pan/i kłopoty wychodząc z domu do innych ?	1	2	3	4
58. Miał/a Pan/i kłopoty w kontaktach z rodziną lub przyjaciółmi ?	1	2	3	4
59. Był/a Pan/i mniej zainteresowany/a seksem ?	1	2	3	4
60. Czy odczuwał/a Pan/i mniej zadowolenia z seksu ?	1	2	3	4

<b>Czy w ostatnim tygodniu</b>	<b>Tak</b>	<b>Nie</b>
61. Stosował/a Pan/i środki przeciwbólowe ?	1	2
62. Używał/a Pan/i odżywki (wyłączając witaminy) ?	1	2
63. Był/a Pan/i karmiony przez sondę?	1	2
64. Stracił/a Pan/i na wadze ?	1	2
65. Przybyło Panu/i na wadze ?	1	2

## Załącznik nr.2




**EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)**

Jesteśmy zainteresowani niektórymi sprawami związanymi z Panem/ią i Pana/i zdrowiem. Prosimy o odpowiedź na wszystkie pytania przez zakreślenie numeru, który najbardziej odpowiada Panu/i. Nie ma odpowiedzi "prawidłowych" lub "nieprawidłowych". Wszystkie udzielone informacje pozostaną ściśle poufne.

Proszę wpisać swoje inicjały:

Datę urodzenia (dzień, miesiąc, rok):

Dzisiejszą datę (dzień, miesiąc, rok):

31

	Nigdy	Czasami	Często	Bardzo często
1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2. Czy <u>długi</u> spacer męczy Pana/nią?	1	2	3	4
3. Czy <u>krótki</u> spacer poza domem sprawia Panu/i trudności?	1	2	3	4
4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4

**Czy w ostatnim tygodniu:**

	Nigdy	Czasami	Często	Bardzo często
6. Był/a Pana/i ograniczony/a w wykonywaniu swej pracy lub innej codziennej czynności?	1	2	3	4
7. Był/a Pan/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8. Odczuwał/a Pan/i duszności?	1	2	3	4
9. Miał/a Pan/i bóle?	1	2	3	4
10. Potrzebował/a Pan/i odpoczynku?	1	2	3	4
11. Miewał/a Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4
12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie?	1	2	3	4
13. Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?	1	2	3	4
14. Odczuwał/a Pan/i nudności?	1	2	3	4
15. Wymiotował/a Pan/i?	1	2	3	4

Proszę wypełnić następną stronę

<b>Czy w ostatnim tygodniu:</b>	<b>Nigdy</b>	<b>Czasami</b>	<b>Często</b>	<b>Bardzo często</b>
16. Miewał/a Pan/i zaparcia?	1	2	3	4
17. Miewał/a Pan/i biegunkę?	1	2	3	4
18. Był/a Pan/i zmęczony/a?	1	2	3	4
19. Ból przeszkadzał Panu/i w codziennych zajęciach?	1	2	3	4
20. Miał/a Pan/i trudności w skupianiu się np. przy czytaniu gazety, oglądaniu telewizji?	1	2	3	4
21. Czuł/a się Pan/i spięty/a?	1	2	3	4
22. Martwił/a się Pan/i?	1	2	3	4
23. Czuł/a się Pan/i rozdrażniony/a?	1	2	3	4
24. Czuł/a się Pan/i przygnębiony/a?	1	2	3	4
25. Miał/a Pan/i trudności w zapamiętywaniu?	1	2	3	4
26. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócały Pana/i życie <u>rodzinne</u> ?	1	2	3	4
27. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie przeszkadzały w Pana/i życiu <u>towarzyskim</u> ?	1	2	3	4
28. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie powodowały kłopoty finansowe?	1	2	3	4

**Przy następujących pytaniach proszę zakreślić cyfrę od 1 do 7, która najbardziej Pana/ią dotyczy**

29. Jak ocenia Pan/i swój ogólny stan zdrowia w czasie ubiegłego tygodnia?

1            2            3            4            5            6            7

bardzo zły

doskonały

30. Jak ocenia Pan/i jakość swego życia w ubiegłym tygodniu?

1            2            3            4            5            6            7

bardzo zła

doskonała

### Załącznik nr.3

#### Kwestionariusz

1. Czy po operacji pojawiły się u Pana/Pani kłopoty z użytkowaniem protez zębowych?
  - a) Nie, używam protez bez problemów
  - b) Tak, mam problemy z użytkowaniem protez
  - c) Tak, użytkowanie protez stało się niemożliwe
  - d) Nie dotyczy mnie to pytanie, nie używam protez
  
2. Czy po operacji pojawiły się u Pana/Pani problemy z utrzymaniem czystości jamy ustnej?
  - a) Nie mam takich problemów
  - b) Tak, utrzymanie czystości jamy ustnej jest nieco utrudnione
  - c) Tak, mam duże trudności z utrzymaniem czystości jamy ustnej
  - d) Tak, utrzymanie czystości jamy ustnej stało się prawie niemożliwe
  
3. Czy po operacji pojawiły się u Pana/Pani objawy zdrętwienia skóry twarzy lub szyi?
  - a) Nie pojawiły się objawy zdrętwienia twarzy lub szyi
  - b) Tak, wystąpiły po operacji objawy zdrętwienia twarzy lub szyi, ale uległy całkowitemu cofnięciu
  - c) Tak, występują objawy zdrętwienia twarzy lub szyi, ale nie przeszkadzają mi w życiu codziennym
  - d) Tak, występują objawy zdrętwienia twarzy lub szyi, które utrudniają mi codzienne funkcjonowanie
  
4. Czy po zabiegu operacyjnym pojawiły się bóle i trudności z poruszaniem barkiem po stronie operowanej?
  - a) Nie pojawiły się takie objawy
  - b) Tak, ale ból i trudności z poruszaniem barkiem są nieznaczne
  - c) Tak, mam duże trudności z poruszaniem barkiem
  
5. Czy poddanie się operacji miało wpływ na Pana/Pani pracę zawodową?
  - a) Nie miało żadnego wpływu
  - b) Tak, spowodowało pewne konsekwencje (np. zmiana stanowiska pracy, ograniczenie godzin pracy)
  - c) Tak, operacja całkowicie uniemożliwiła mi dalszą pracę zawodową
  - d) Nie dotyczy mnie to pytanie (nie pracuję, jestem na rencie, emeryturze)
  
6. Czy był Pan/Pani leczony z powodu nawrotu choroby?

- a) Tak, wielokrotnie
  - b) Tak, jeden raz w okresie ..... po operacji
  - c) Nie
7. Czy po zasadniczej operacji wykonywano u Pani/Pana dodatkowe zabiegi korygujące wygląd?
- a) Nie, nie było takiej potrzeby
  - b) Tak, wykonywano z dobrym efektem
  - c) Tak, wykonywano, ale efekt jest jeszcze niezadawalający
8. Czy po zabiegu operacyjnym był Pan/Pani poddany(a) innej metodzie leczenia uzupełniającego?
- a) Tak, zastosowano napromienianie w okresie ..... lat po operacji
  - b) Tak, zastosowano chemioterapię w okresie ..... lat po operacji
  - c) Inne. Jakże?..... w okresie ..... lat po operacji
  - d) Nie
9. Jak Pan/Pani ogólnie oceniłby/oceniłaby swój obecny stan zdrowia fizycznego?
- a) Jest lepszy niż był przed operacją
  - b) Jest w przybliżeniu taki sam jak był przed operacją
  - c) Jest nieco gorszy niż był przed operacją
  - d) Jest znacznie gorszy niż był przed operacją
10. Jak Pani/Pani może ocenić swoje samopoczucie psychiczne w porównaniu do okresu sprzed operacji?
- a) Lepiej
  - b) Tak samo
  - c) Trochę gorzej
  - d) Znacznie gorzej
11. Oceniając z perspektywy czasu zmiany, jakie zaszły w Pana/i życiu wyniku operacji, czy zdecydowałby/zdecydowałaby się Pan/Pani na operację wiedząc, jak w rzeczywistości będzie wyglądał proces leczenia?
- a) Tak, podjąłbym/łabym jeszcze raz tę decyzję o operacji
  - b) Trudno powiedzieć
  - c) Nie podjąłbym/łabym tej decyzji

## VIII. Streszczenie

Rak dna jamy ustnej stanowi 0,25% wszystkich nowotworów złośliwych człowieka a najwyższa zapadalność występuje po 50-tym roku życia.

Celem pracy jest ocena wyników leczenia chorych z rakiem dna jamy ustnej w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej UJ CM w Krakowie w latach 1997-2006, opracowanie algorytmu postępowania diagnostyczno-leczniczego i ustalenie czynników wpływających na rokowanie i wynik leczenia.

Wykonano badanie retrospektywne grupy 69 chorych w wieku od 23 do 80 lat, średni wiek 55 lat, mężczyźni stanowili 91,3% (63 chorych) a kobiety 8,7% (6 chorych). Leczenie przedkliniczne zastosowano u 13% chorych, najczęściej chemioterapię neoadjuwantową. 36 chorych było w stopniu zaawansowania T4 i 19 w N2. Leczenie chirurgiczne najczęściej polegało na przeprowadzeniu zabiegu blokowego, usunięcia regionalnych węzłów chłonnych, wycięcia zmiany i resekcji żuchwy w różnym zakresie.

W ostatnich latach obserwuje się obniżenie wieku chorych z rakiem dna jamy ustnej choć średni wiek chorych leczonych wynosił 55 lat. Najczęstszym umiejscowieniem zmiany nowotworowej dna jamy ustnej w materiale własnym jest jego przedni odcinek. 52 % chorych zgłosiło się do leczenia w stopniu zaawansowania klinicznego T4. W badaniu histopatologicznym u 97% leczonych stwierdzono utkanie raka płaskonabłonkowego.

## **IX. Summary**

Oral floor cancer constitutes 0.25% of all malignant neoplasms in people and the highest morbidity is characteristic in the 6th decade.

The aim of this study is to evaluate the results of treatment of patients with oral floor cancer treated in the Department of Maxillofacial Surgery of The Jagiellonian University in Cracow from 1997 to 2006 in order to establish the protocol of diagnostics and therapeutic procedures and to define factors influencing prognosis and long-term follow up.

Retrospective study was conducted and comprised 69 patients, 63 male, 9 female, aged from 23 to 80 years, 55 years in average. Preclinical treatment, mainly neoadjuvant chemotherapy, was performed in 13% of cases. 36 patients presented T4 stage and 19 N2 stage of clinical advancement. Surgical treatment comprised en-bloc operation including neck dissection and tumor excision combined with various types of mandibular resection.

Currently oral floor cancer is observed in younger patients, however average age of patients was 55 years. The most common localization of oral floor cancer is, in own experience, anterior part of the oral floor. 52% patients started the treatment in T4 stage of clinical advancement. In histological examination squamous cell cancer was diagnosed in 97% of cases.

## X. Spis Rycin

**Rycina 1.** Rak płaskonabłonkowy dna jamy ustnej. Postać endofityczna (a). Postać wrzodziejąca (b).

**Rycina 2.** Liczba nowych zachorowań na raka dna jamy ustnej w Polsce w latach 1999-2016 [30].

**Rycina 3.** Liczba nowych zachorowań na raka dna jamy ustnej w poszczególnych województwach w latach 1999-2016 [30].

**Rycina 4.** Rozkład wieku nowych zachorowań na raka dna jamy ustnej w Polsce w latach 1999-2016. Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [30].

**Rycina 5.** Rak płaskonabłonkowy dna jamy ustnej w stopniu zaawansowania T2.

**Rycina 6.** Typowy obraz kliniczny – szczelinowate owrzodzenie dna jamy ustnej

**Rycina 7.** IV stopień zaawansowania klinicznego raka dna jamy ustnej z naciekaniami żuchwy oraz języka

**Rycina 8.** Topografia przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych u chorego z rakiem dna jamy ustnej.

**Rycina 9.** Zdjęcie pantomograficzne chorego z rakiem dna jamy ustnej. Strzałką zaznaczono zniszczenie przez nacieki nowotworowe kości żuchwy.

**Rycina 10.** Przykład planowania pola napromieniania w przypadku konwencjonalnej radioterapii 3D oraz radioterapii z modulacją intensywności wiązki IMRT [103].

**Rycina 11.** Stan po wycięciu raka bocznego odcinka dna jamy ustnej z resekcją brzeżną żuchwy (kadr operacyjny).

**Rycina 12.** Rozkład wieku grupy badanej.

**Rycina 13.** Czas od początku choroby do uzyskania rozpoznania histopatologicznego.

**Rycina 14.** Czas od uzyskania rozpoznania histopatologicznego do rozpoczęcia leczenia.

**Rycina 15.** Czas od początku choroby do rozpoczęcia leczenia.

**Rycina 16.** Ognisko raka dna jamy ustnej w odcinku przednim (a) oraz bocznym (b).

**Rycina 17.** Rozkład średnich wieku w zależności od stopnia zaawansowania AJCC.

**Rycina 18.** Procentowy udział cechy T oraz N w grupie badanej.

**Rycina 19.** Rozkład średnich wieku w zależności od cechy N.

**Rycina 20.** Rozkład średnich wieku w zależności od cechy G.

**Rycina 21.** Procentowy udział cechy T w zależności od cechy N.

**Rycina 22.** Dostępny chirurgiczny do ogniska pierwotnego nowotworu.

**Rycina 23.** Cięcie przez środek wargi okalające bródkę u chorego z rakiem dna jamy ustnej.

**Rycina 24.** Średni wiek chorych w poszczególnych dostępach chirurgicznych do ogniska pierwotnego.

**Rycina 25.** Kadr operacyjny – dostęp z cięcia przez kąt ust oraz McFee.

**Rycina 26.** Średnie wieku dla poszczególnych zakresów zabiegów węzłowych.

**Rycina 27.** Rekonstrukcja żuchwy wszczepem tytanowym. Kadr śródoperacyjny, dopasowanie makroptyty przed resekcją (a). Stan po rekonstrukcji w kontrolnym badaniu TK (b).

**Rycina 28.** Rekonstrukcja żuchwy przeszczepem kości homogennej na zdjęciu pantomograficznym.

**Rycina 29.** Liczba przerzutowych węzłów chłonnych w preparacie węzłowym.

**Rycina 30.** Zewnętrzne obnażenie makroptyty użytej do rekonstrukcji żuchwy po jej odcinkowej resekcji w przebiegu leczenia raka dna jamy ustnej.

**Rycina 31.** Chory ze wznową węzłową w V poziomie szyi (zaznaczone strzałką) po operacji radykalnej (RND).

**Rycina 32.** Chory ze wznową węzłową w poziomie IIB (zaznaczone strzałkami) w 10 miesięcy po operacji nadłopatkowo-gnykowej obustronnej z uzupełniającą radioterapią.

**Rycina 33.** Krzywa prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego badanej grupy.

**Rycina 34.** Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od zastosowania leczenia przedklinicznego.

**Rycina 35.** Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od wykształcenia chorych.

**Rycina 36.** Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od deklarowanego palenia tytoniu.



**Rycina 37.** Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od lokalizacji zmiany pierwotnej.

**Rycina 38.** Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od stopnia zaawansowania choroby AJCC.

**Rycina 39.** Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od zaawansowania klinicznego choroby w zakresie cech T oraz N.

**Rycina 40.** Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od stopnia zróżnicowania histologicznego zmiany nowotworowej (Grading).

**Rycina 41.** Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od uzyskanej radykalności zabiegu operacyjnego.

**Rycina 42.** Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od naciekania kości przez nowotwór w preparacie operacyjnym.

**Rycina 43.** Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych w preparacie operacyjnym.

**Rycina 44.** Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od poziomów węzłów chłonnych szyi objętych przerzutami.

**Rycina 45.** Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od ECS.

**Rycina 46.** Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od zastosowanego dostępu chirurgicznego do ogniska pierwotnego podczas zabiegu operacyjnego.

**Rycina 47.** Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od zakresu zabiegu węzłowego.

**Rycina 48.** Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od wystąpienia wznowy węzłowej w okresie obserwacji.

**Rycina 49.** Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności wystąpienia wznowy miejscowej w okresie obserwacji.

**Rycina 50.** Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności zastosowanego leczenia uzupełniającego i paliatywnego: radioterapii (RTH) oraz chemioterapii (CHTH).

## **XI. Spis tabel**

**Tabela I.** Złośliwe nowotwory nabłonkowe jamy ustnej wg klasyfikacji WHO [9]

**Tabela II.** Rozkład wieku nowych zachorowań na raka dna jamy ustnej w Polsce w latach 1999-2016 [30].

**Tabela III.** Klasyfikacja zaawansowania klinicznego dla raka jamy ustnej wg AJCC

**Tabela IV.** Schemat postępowania leczniczego w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego wg. NCCN [87].

**Tabela V.** Podział grupy ze względu na miejsce zamieszkania.

**Tabela VI.** Poziom wykształcenia pacjentów.

**Tabela VII.** Liczba papierosów wypalanych dziennie.

**Tabela VIII.** Umiejscowienie zmiany pierwotnej

**Tabela IX.** Rozkład procentowy zaawansowania choroby wg Klasyfikacji Koszarowskiego i AJCC (American Joint Committee on Cancer)

**Tabela X.** Procentowy rozkład cechy N w zależności od cechy T.

**Tabela XI.** Stopień zaawansowania T w zależności od palenie papierosów (dziennie).

**Tabela XII.** Zastosowane dostępy chirurgiczne do dna jamy ustnej w zależności od stopnia zaawansowania T.

**Tabela XIII.** Zakres resekcji kości żuchwy w zależności od stopnia zaawansowania T.

**Tabela XIV.** Zastosowane dostępy chirurgiczne w zależności od lokalizacji zmiany nowotworowej.

**Tabela XV.** Zakresy zabiegów węzłowych po stronie zmiany w zależności od cechy N.

**Tabela XVI.** Zastosowane dostępy chirurgiczne do operacji węzłowych.

**Tabela XVII.** Zasosowane metody rekonstrukcji tkanek miękkich.

**Tabela XVIII.** Radykalność zabiegu w zależności od zaawansowania klinicznego T.

**Tabela XIX.** Wystąpienie wznowy miejscowej w zależności od radykalności zabiegu operacyjnego.

**Tabela XX.** Potwierdzenie przerzutów do węzłów chłonnych w preparacie operacyjnym w zależności od cechy N.

**Tabela XXI.** Wystąpienie wznowy miejscowej w zależności od stopnia naciekania kości przez nowotwór.

**Tabela XXII.** Zestawienie wystąpienia powikłań miejscowych w zależności od stopnia zaawansowania ogniska nowotworowego T.

**Tabela XXIII.** Zestawienie wystąpienia powikłań miejscowych w zależności od zakresu resekcji kości żuchwy.

**Tabela XXIV.** Wystąpienie powikłań ogólnych w zależności od zaawansowania nowotworu.

**Tabela XXV.** Wystąpienie powikłań ogólnych w zależności od zakresu resekcji kości żuchwy.

**Tabela XXVI.** Wystąpienie powikłań ogólnych w zależności od dostępu chirurgicznego do dna jamy ustnej.

**Tabela XXVII.** Wystąpienie powikłań ogólnych w zależności od zakresu zabiegu węzłowego.

**Tabela XXVIII.** Wystąpienie powikłań ogólnych w zależności od lokalizacji zmiany nowotworowej.

**Tabela XXIX.** Wystąpienie wznowy miejscowej w zależności od wykształcenia.

**Tabela XXX.** Wystąpienie wznowy miejscowej w zależności od lokalizacji zmiany nowotworowej.

**Tabela XXXI.** Wystąpienie wznowy miejscowej w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego choroby w zakresie cechy T.

**Tabela XXXII.** Wystąpienie wznowy miejscowej w zależności od stopnia zróżnicowania histologicznego guza.

**Tabela XXXIII.** Wystąpienie wznowy miejscowej w zależności od uzyskanej radykalności zabiegu operacyjnego.

**Tabela XXXIV.** Wystąpienie wznowy miejscowej w zależności od zastosowania chemioterapii uzupełniającej.

**Tabela XXXV.** Wystąpienie wznowy węzłowej w zależności od stopnia zaawansowania choroby w zakresie cechy N.

**Tabela XXXVI.** Wystąpienie wznowy węzłowej w zależności od stopnia zróżnicowania histologicznego guza.

**Tabela XXXVII.** Wystąpienie wznowy węzłowej w zależności od potwierdzenia przerzutów do węzłów chłonnych w preparacie operacyjnym.

**Tabela XXXVIII.** Wystąpienie wznowy węzłowej w zależności od wystąpienia nacieku poza torebkę węzła (ECS) w przypadku potwierdzonych przerzutów w preparacie operacyjnym.

**Tabela XXXIX.** Wystąpienie wznowy węzłowej w zależności od rozległości usuniętych węzłów chłonnych szyi.

**Tabela XL.** Występowanie schorzeń ogólnych w zależności od miejsca zamieszkania.

**Tabela XLI.** Odsetek zgonów w grupie chorych poddanych uzupełniającej radioterapii w zależności od zaawansowania klinicznego w zakresie cechy N.

**Tabela XLII.** Odsetek zgonów w grupie chorych poddanych uzupełniającej radioterapii w zależności od rozległości usuniętych węzłów chłonnych szyi.

**Tabela XLIII.** Odsetek zgonów w grupie chorych poddanych uzupełniającej radioterapii w zależności od stopnia zróżnicowania histologicznego zmiany nowotworowej.

**Tabela XLIV.** Odsetek zgonów w grupie chorych poddanych uzupełniającej radioterapii w zależności od ECS.

## XII. Bibliografia

1. Kawecki A., Nawrocki S. Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych , Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, 2011.
2. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012 May;166(5):1069-80. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x.
3. Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, Soria JC. Squamous cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res.* 2012 May 1;18(9):2443-51.
4. Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology.* 2012 Jan;60(1):59-74. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04039.x.
5. Shokeir AA. Squamous cell carcinoma of the bladder: pathology, diagnosis and treatment. *BJU Int.* 2004 Jan;93(2):216-20.
6. Mocarska A i wsp. Epidemiology and risk factors of the cervical squamous cell carcinoma. *Pol Merkur Lekarski.* 2012 Aug;33(194):101-6.
7. Piura B, Rabinovich A, Cohen Y, Glezerman M. Primary squamous cell carcinoma of the vagina: report of four cases and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998;19(1):60-3.
8. Novara G i wsp. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *Nat Clin Pract Urol.* 2007 Mar;4(3):140-6.
9. Kachala R. Systematic review: epidemiology of oesophageal cancer in Sub-Saharan Africa. *Malawi Med J.* 2010 Sep;22(3):65-70.
10. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (Eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press: Lyon 2005.
11. Ackerman LV. Verrucous carcinoma of oral cavity. *Surgery.* 1948;23:670–678.
12. Brandwein-Gensler M Head and Neck (Cambridge Illustrated Surgical Pathology) Cambridge University Press 2009.
13. Alkan A, Bulut E, Gunhan O, Ozdenb B. Oral verrucous carcinoma: A study of 12 cases. *Eur J Dent.* 2010 April; 4(2): 202–207.

14. Ereño C i wsp. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathological and follow-up study of 40 cases and review of the literature. *Head Neck Pathol.* 2008 Jun;2(2):83-91.
15. Ide F, Shimoyama T, Horie N, Kusama K. Basaloid squamous cell carcinoma of the oral mucosa: a new case and review of 45 cases in the literature. *Oral Oncol.* 2002 Jan;38(1):120-4.
16. Paulino AF, Singh B, Shah JP, Huvos AG. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2000 Sep;110(9):1479-82.
17. Russell JO, Hoschar AP, Scharpf J. Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathologic series. *Am J Otolaryngol.* 2011 Nov-Dec;32(6):557-63.
18. Su HH i wsp. Spindle cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: factors affecting outcome. *J Chin Med Assoc.* 2006 Oct;69(10):478-83.
19. Romañach MJ i wsp. Clinicopathological and immunohistochemical features of oral spindle cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2010 Apr;39(4):335-41.
20. Lever WF. Adenocanthoma of sweat glands: carcinoma of sweat glands with glandular and epidermal elements. Report of 4 cases. *Arch Dermatol Syphilol* 1947;56:157–71.
21. Kerawala CJ. Acantholytic squamous cell carcinoma of the oral cavity: a more aggressive entity? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Mar;47(2):123-5.
22. Papadopoulou E i wsp. Acantholytic squamous cell carcinoma of the gingiva: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 Jun;109(6):e67-71.
23. Scully C i wsp. Adenosquamous carcinoma of the mouth: a rare variant of squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1999 Apr;28(2):125-8.
24. Keelawat S, Liu CZ, Roehm PC, Barnes L. Adenosquamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: a clinicopathologic study of 12 cases and review of the literature. *Am J Otolaryngol.* 2002 May-Jun;23(3):160-8.
25. Aird I i wsp. Epithelioma cuniculatum: a variety of squamous carcinoma peculiar to the foot. *Br J Surg.* 1954;42:245–50.
26. Flieger S, Owiński T. Epithelioma cuniculatum an unusual form of mouth and jaw neoplasm. *Czas Stomatol.* 1977;30:395–401.
27. Thavaraj S i wsp. Carcinoma cuniculatum arising in the tongue. *Head Neck Pathol.* 2012 Mar;6(1):130-4.
28. Ferlay J i wsp. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010 Dec 15;127(12):2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516.

29. Dane za stroną internetową: <http://globocan.iarc.fr/>
30. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów za stroną internetową: <http://www.onkologia.org.pl/>
31. Zapała J, Wyszynska-Pawelec G. Wybrane zagadnienia z onkologii głowy i szyi: podręcznik dla lekarzy i studentów. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2017.
32. Didkowska J i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2005 roku. Centrum Onkologii Instytut. Warszawa 2007.
33. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii Instytut, Warszawa 2011.
- 34 Scully C. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 May 1;16 (3):e306-11.
35. IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Betel-quid and Areca-nut Chewing and Some Areca-nut-derived Nitrosamines. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 85 (2004) Lyon.
36. IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 83 (2004) Lyon.
37. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people- A comprehensive literature review. *Oral Oncol*. 2001 Jul;37(5):401-18.
38. Muwonge R i wsp. Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: a nested case-control design using incident cancer cases. *Oral Oncol*. 2008 May;44(5):446-54.
39. Franceschi S i wsp. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res*. 1990 Oct 15;50(20): 6502-7.
40. Znaor A i wsp. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. *Int J Cancer*. 2003 Jul 10;105(5):681-6.
41. Sankaranarayanan R i wsp. A case-control investigation of cancer of the oral tongue and the floor of the mouth in southern India. *Int J Cancer*. 1989 Oct 15;44(4):617-21.
42. Balaram P i wsp. Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene. *Int J Cancer*. 2002 Mar 20;98(3):440-5.

43. Baan R i wsp. Carcinogenicity of alcoholic beverages. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. *Lancet Oncol.* 2007 Apr;8(4):292-3.
44. Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol.* 2009 Apr-May;45 (4-5):340-50.
45. Ogden GR Alcohol and oral cancer. *Alcohol.* 2005 Apr;35(3):169-73.
46. Matsuo K i wsp. Gene-environment interaction between an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer. *Carcinogenesis.* 2001 Jun;22(6):913-6.
47. Homann N i wsp. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: methodological aspects and pathogenetic implications. *Carcinogenesis.* 1997 Sep;18(9):1739-43.
48. Warnakulasuriya S i wsp. Demonstration of ethanol-induced protein adducts in oral leukoplakia (pre-cancer) and cancer. *J Oral Pathol Med.* 2008 Mar;37(3):157-65.
49. Waszkiewicz i wsp. Wpływ alkoholu na jamę ustną, ślinianki oraz ślinę. *Pol. Merk. Lek.,* 2011 30, 175, 69-74.
50. Castellsagué X i wsp. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer.* 2004 Feb 20;108(5):741-9.
51. Franceschi S i wsp. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer.* 1999 Sep 24;83(1):1-4.
52. Lissowska J i wsp. Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *Eur J Cancer Prev.* 2003 Feb;12(1):25-33.
53. Moreno-López LA i wsp. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol.* 2000 Mar;36(2):170-4.
54. Velly AM i wsp. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol.* 1998 Jul;34(4):284-91.
55. Dahlstrom KR et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck in never smoker-never drinkers: a descriptive epidemiologic study. *Head Neck.* 2008 Jan;30(1):75-84.
56. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective.* Washington DC: AICR, 2007: 245-249.
57. Boeing H i wsp. Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aerodigestive tract: the prospective EPIC-study. *Cancer Causes Control.* 2006 Sep;17(7):957-69.



58. Pernille L. The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. *Radiotherapy and Oncology* 95 (2010) 371–380
59. Miller CS, Johnstone BM Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001 Jun;91(6):622-35.
60. Syrjänen S i wsp. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis.* 2011 Apr;17 Suppl 1:58-72. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01792.x.
61. Elango KJ i wsp. Role of human papilloma virus in oral tongue squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(4):889-96.
62. Gontarz m i wsp. Immunohistochemical predictors In squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Head Neck* 2016;38: E747–E753
63. Ryerson AB i wsp. Burden of potentially human papillomavirus-associated cancers of the oropharynx and oral cavity in the US, 1998-2003. *Cancer.* 2008 Nov 15;113(10 Suppl):2901-9.
64. Ritchie JM i wsp. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer.* 2003 Apr 10;104(3):336-44.
65. McLemore MS i wsp. Head and neck squamous cell carcinomas in HIV-positive patients: a preliminary investigation of viral associations. *Head Neck Pathol.* 2010 Jun;4(2):97-105.
66. Sreelekha TT i wsp. Genetic polymorphism of CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genes in Indian oral cancer. *Oral Oncol.* 2001 Oct;37(7):593-8.
67. Lin CW i wsp. Effects of NFKB1 and NFKBIA gene polymorphisms on susceptibility to environmental factors and the clinicopathologic development of oral cancer. *PLoS One.* 2012;7(4):e35078.
68. Stewart BW, Kleihues P (Eds): *Head and Neck Cancer.* In: *World Cancer Report.* IARC Press. Lyon 2003.
69. Villa A, Villa C, Abati S Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Aust Dent J.* 2011 Sep;56(3):253-6. doi: 10.1111/j.1834-7819.2011.01337.x.
70. Liu W i wsp. Oral cancer development in patients with leukoplakia--clinicopathological factors affecting outcome. *PLoS One.* 2012;7(4):e34773.
71. Taghavi Zenouz A i wsp. Squamous cell carcinoma arising from an oral lichenoid lesion: a case report. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2012; 6(1):29-32.

72. Zupi A i wsp. Surgical management of the neck in squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. *Oral Oncol.* 1998 Nov;34(6):472-5.
73. Gu DH i wsp. CT, MR, (18)F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Acta Radiol.* 2010 Dec;51(10):1111-9.
74. Wide JM i wsp. Magnetic resonance imaging in the assessment of cervical nodal metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Clin Radiol.* 1999 Feb;54(2):90-4.
75. Park JO i wsp. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in the assessment of tumor invasion depth in oral/oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2011 May;47(5):381-6.
76. Lwin CT i wsp. Accuracy of MRI in prediction of tumour thickness and nodal stage in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2012 Feb;48(2):149-54.
77. Kushraj T, Chatra L, Shenai P, Rao PK. Bone invasion in oral cancer patients: a comparison between Orthopantomograph, conventional computed tomography, and single positron emission computed tomography. *J Cancer Res Ther.* 2011 Oct-Dec;7(4):438-41.
78. Lee SJ i wsp. Prognostic value of volume-based (18)F-Fluorodeoxyglucose PET/CT parameters in patients with clinically node-negative oral tongue squamous cell carcinoma. *Korean J Radiol.* 2012 Nov;13(6):752-9. doi: 10.3348/kjr.2012.13.6.752.
79. Ishibashi N i wsp. Real-time tissue elastography for the diagnosis of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Ultrasound Med Biol.* 2012 Mar;38(3):389-95.
80. Das D, Gupta M, Kaur H, Kalucha A. Elastography: the next step. *J Oral Sci.* 2011 Jun;53(2):137-41.
81. Woolgar JA. The topography of cervical lymph node metastases revisited: the histological findings in 526 sides of neck dissection from 439 previously untreated patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Mar;36(3):219-25.
82. Woolgar JA. Detailed topography of cervical lymph-node metastases from oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1997 Feb;26(1):3-9.
83. Woolgar JA. Histological distribution of cervical lymph node metastases from intraoral/oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1999 Jun;37(3):175-80.
84. Krzakowski i wsp. Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. In: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom I. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2011 tom 7, supl. B.

85. The National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) Guidelines – Head and Neck Cancers Version 2.2011.
86. Patel SG, Shah JP. TNM staging of cancers of the head and neck: striving for uniformity among diversity. *CA Cancer J Clin.* 2005 Jul-Aug;55(4):242-58.
87. Paleri V, Mehanna H, Wight RG. TNM classification of malignant tumours 7th edition: what's new for head and neck? *Clin Otolaryngol.* 2010 Aug;35(4):270-2.
88. Polskie Towarzystwo Otorynolaryngologów – Chirurgów Głowy i Szyi, Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne dla wybranych nowotworów głowy i szyi, POSTĘPY W CHIRURGII GŁOWY I SZYI – SUPLEMENT 1/2006.
89. Bhide S.A., Nutting C.M. Advances in chemotherapy for head and neck cancer. *Oral Oncology* 46 (2010) 436–438.
90. Klug C. et al. Preoperative radiochemotherapy in the treatment of advanced oral cancer: Outcome of 276 patients. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* (2009) 37, 344e347.
91. Helliwell T, Woolgar JA. Dataset for histopathology reporting of mucosal malignancies of the oral cavity. In: Standards and datasets for reporting cancers. The Royal College of Pathologists 2011.
92. Huang SH, O'Sullivan B. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 Mar 1;18 (2):e233-40.
93. Hyung J.K. Surgical management of oral squamous cell carcinoma infiltrating mandible. Ludwig-Maximilians-Universität München, 2008.
94. Brown J.S. et al. Patterns of invasion and routes of tumor entry into the mandible by oral squamous cell carcinoma. 2001 November 9. DOI: 10.1002/hed.10062.
95. Pimenta Amaral TM i wsp. Predictive factors of occult metastasis and prognosis of clinical stages I and II squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Oral Oncol.* 2004 Sep;40(8):780-6.
96. Lopez-Cedrún J.L., Andres de Llano J. A 22 years survival and prognostic factors analysis in a homogeneous series of 64 patients with advanced cancer of the tongue and the floor of the mouth. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 43. 2015; 376e381.
97. Lin CC, Lin HC. Effects of surgeon and hospital volume on 5-year survival rates following oral cancer resections: the experience of an Asian country. *Surgery.* 2008 Mar;143(3):343-51.
98. Yang AK i wsp. Survival analysis of 229 patients with advanced squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Ai Zheng.* 2008 Dec;27(12):1315-20.

99. Sklenicka S i wsp. Survival analysis and risk factors for recurrence in oral squamous cell carcinoma: does surgical salvage affect outcome? *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Jun;68(6):1270-5.
100. Crissman JD, Liu WY, Gluckman JL, Cummings G. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer.* 1984 Dec 15;54(12):2995-3001.
101. Po Wing Yuen A i wsp. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma-A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features. *Head Neck.* 2002 Jun;24(6):513-20.
102. O-charoenrat P i wsp. Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol.* 2003 Jun;39(4):386-90.
103. Wallwork BD, Anderson SR, Coman WB. Squamous cell carcinoma of the floor of the mouth: tumour thickness and the rate of cervical metastasis. *ANZ J Surg.* 2007 Sep;77(9):761-4.
104. Zhang L i wsp. Oral tongue cancer patients show a better overall survival than base of tongue cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012 Feb;138(2):341-6.
105. Gorsky M i wsp. Carcinoma of the tongue: a case series analysis of clinical presentation, risk factors, staging, and outcome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004 Nov;98(5):546-52.
106. Mackle T, O'Dwyer T. A comparative analysis of anterior versus posterior squamous cell carcinoma of the tongue: a 10-year review. *J Laryngol Otol.* 2006 May;120(5):393-6.
107. Shaw RJ i wsp. The influence of the pattern of mandibular invasion on recurrence and survival in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2004 Oct;26(10):861-9.
108. Cole RD, McGuirt WF Prognostic significance of skin involvement from mucosal tumors of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 Nov;121(11):1246-8.
109. Woolgar JA, Scott J. Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. *Head Neck.* 1995 Nov-Dec;17(6):463-72.
110. Binmadi NO, Basile JR. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: a discussion of significance and review of the literature. *Oral Oncol.* 2011 Nov;47(11):1005-10.
111. Woolgar JA i wsp. Survival, metastasis and recurrence of oral cancer in relation to pathological features. *Ann R Coll Surg Engl.* 1995 Sep;77(5):325-31.

112. Abrao R. et al. Radical versus supraomohyoid neck dissection in the treatment of squamous cell carcinoma of the inferior level of the mouth. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007;73(5):641-6.
113. Sree Vidya Krishna Rao et al. Epidemiology of Oral Cancer in Asia in the Past Decade- An Update (2000-2012). *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 14, 2013.
114. Braakhuis, Boudewijn J.M. et al. Incidence and survival trends of head and neck squamous cell carcinoma in the Netherlands between 1989 and 2011. *Oral Oncology* , Volume 50 , Issue 7 , 670 – 675.
115. De Zinis L. O. R. et al. Prevalence and localization of nodal metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity: role and extension of neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2006) 263:1131–1135.
116. Fives C. MB et al. Importance of lymphovascular invasion and invasive front on survival In floor of mouth cancer, 2015 September 13, DOI 10.1002/hed.24273.
117. A. Ransohoff et al. Third party assessment of resection margin status in head and Neck cancer. *Oral Oncology* 2016; 57 27–31.
118. Thiele O. C. et al. The role of elective supraomohyoidal neck dissection in the treatment of early, node-negative oral squamous cell carcinoma (OSCC): A retrospective analysis of 122 cases. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 40 (2012) 67e70.
119. A. K. D’Cruz et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med* 2015 May 31;373:521-9.
120. Iype E. M. et al. The role of selective neck dissection (I–III) in the treatment of node negative (N0) neck in oral cancer. *Oral Oncology* (2008) 44, 1134– 1138.
121. Seki M. et al. Histologic assessment of tumor budding in preoperative biopsies to predict nodal metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. 2015 September 12, DOI 10.1002/hed.24282.
122. van Dijk et al. Trends in oral cavity cancer incidence, mortality, survival and treatment in the Netherlands. *Int. J. Cancer* 139 (2016) 574–583 .
123. S. Chakraborty et al. Locoregional recurrences after post-operative volumetric modulated arc radiotherapy (VMAT) in oral cavity cancers in a resource constrained setting: experience and lessons learned. *Br J Radiol* (2015) 88:20140795
124. Osazuwa-Peters N. et al. Race and sex disparities in long-term survival of oral and oropharyngeal cancer in the United States. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016; 142:521–528.
125. van Dijk et al. Trends in oral cavity cancer incidence, mortality, survival and treatment in the Netherlands. *Int. J. Cancer*. 2016; 139, 574–583.

126. Rettig E. M. et al. Health-Related Quality of Life Before and After Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare Health Outcomes Survey Linkage. 2015 September 30. DOI: 10.1002/cncr.30005.
127. Marsh D. et al. Stromal features are predictive of disease mortality in oral cancer patients. *J Pathol* (2011). DOI: 10.1002/path.2830.
128. Kreppel et al. Prognostic Value of the Sixth Edition of the UICC's TNM Classification and Stage Grouping for Oral Cancer. *J. Surg. Oncol.* (2010) DOI: 10.1002/jso.21547
129. Montoro JR i wsp Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008 Nov-Dec;74(6):861-6.
130. Larsen SR, Johansen J, Sørensen JA, Krogdahl A. The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2009 Sep;38(8):657-62. doi: 10.1111/j.1600-0714.2009.00797.x.