

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Andro Košec, Lucija Svetina

**Značenje kliničkog statusa glave i vrata u indikaciji, opsegu i ishodu kirurškog
liječenja planocelularnog karcinoma kože glave i vrata**

Zagreb, 2010.

Ovaj rad izrađen je u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, pod vodstvom dr. sc. Ivice Lukšića, višeg asistenta na Katedri za maksilofacijalnu kirurgiju sa stomatologijom Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u sklopu znanstvenog projekta „Nacionalni model kliničke baze podataka u maksilofacijalnoj onkologiji,“ šifra 108-1080057-0043, čiji je voditelj prof. dr. sc. Mišo Virag i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2009./2010.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

PHD – patohistološka dijagnoza

PH – patohistološki

TNM – međunarodni sustav klasifikacije anatomske proširenosti tumorske bolesti i njene prognoze razvijen od UICC-a (International Union Against Cancer), revizija 2009. (T – primarni tumor, N – regionalni limfni čvorovi, M – udaljene metastaze)

PN klasifikacija – sustav klasifikacije anatomske proširenosti planocelularnog karcinoma kože glave i vrata i njegove prognoze prema O'Brienu i suradnicima iz 2002. godine

pPN – patohistološki status P-parotidnih i N-regionalnih limfnih čvorova po predloženoj PN klasifikaciji O'Briena i suradnika iz 2002. godine

PCKKGV – planocelularni karcinom kože glave i vrata

SKUPINA M – skupina od 24 pacijenata koji su imali metastatsku bolest

SADRŽAJ RADA

1. UVOD	1
2. HIPOTEZA	3
3. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA	3
4. ISPITANICI I METODE	4
5. REZULTATI	7
6. RASPRAVA	14
7. ZAKLJUČCI	19
8. ZAHVALE	20
9. POPIS LITERATURE	21
10. SAŽETAK	24
11. SUMMARY	25
12. ŽIVOTOPISI AUTORA	26

UVOD

Planocelularni karcinom kože čini 20% nemelanomskih malignih tumora kože, što predstavlja važan globalni zdravstveni problem, napose u zemljama s većom insolacijom u kakve se ubraja i Hrvatska [1]. Većina lezija (80-90%) javlja se na suncu izloženim dijelovima glave i vrata u ljudi srednje i starije dobi, dva do tri puta češće u muškaraca nego u žena [2]. Iako je u većine pacijenata bolest u početnom stadiju potpuno izlječiva, kod manjeg broja bolesnika bolest progredira, najčešće u regionalne limfne čvorove glave i vrata (<5%), što umanjuje preživljenje za 50% [3, 4]. Pojavnost udaljenih metastaza, pa i nakon regionalne bolesti, izuzetno je rijetka [3].

Prema veličini i debljini karcinoma, histološkom stupnju diferenciranosti, statusu resekcijskog ruba, prisutnosti perineuralne i limfovaskularne invazije te sublokalizacije na glavi i vratu planocelularni karcinomi kože glave i vrata (PCKKGV) mogu se svrstati u nisko i visoko rizične. Visoko rizične lezije imaju veću učestalost davanja metastaza u regionalne limfne čvorove glave i vrata, ali nedostaju precizni podaci o njihovom metastatskom potencijalu. Odgovarajuća kirurška ekscizija primarnog tumora i limfadenektomija zahvaćenih regionalnih struktura je osnova postizanja dobre kontrole širenja bolesti i preživljenja. Osnovu kirurškog liječenja uznapredovalog planocelularnog karcinoma kože čini onkološki adekvatna ekscizija primarnog tumora i kurativna disekcija vrata. Adjuvantna postoperativna radioterapija indicirana je u ovisnosti o patohistološkom nalazu disektata vrata. Indikacije za elektivnu disekciju vrata nisu standardizirane i za njih nema dovoljno čvrstih dokaza, a metode od koji se očekuje napredak su sentinel biopsija limfnog čvora, selektivna disekcija vrata u visokorizičnih pacijenata i adjuvantna radioterapija [5-7]. Trenutno prihvaćen način stupnjevanja anatomske proširenosti bolesti prema TNM klasifikaciji za planocelularne karcinome kože glave i vrata ne uključuje sve relevantne prognostičke čimbenike, ima bitno pojednostavljen N status, a podaci o povezanosti kliničkog statusa glave i vrata s preživljenjem vrlo su ograničeni [8, 13 27].

Ograničenje TNM klasifikacije za PCKKGV od posebnog interesa autorima je N stupnjevanje, a ono ne podrazumijeva i specifičnosti širenja tumora poput zahvaćanja limfnih čvorova parotidne regije ili specifičnog slijeda širenja metastaza na vratu uključujući najniže zahvaćenu regiju limfnih čvorova. TNM klasifikacija za ostale vrste karcinoma glave i vrata

uključuje stratificirane N skupine (N0, N1, N2 i N3), dok klasifikacija za PCKKGV ima samo N0 i N1. Objašnjenje takvog dispariteta leži u činjenici kako PCKKGV rijetko daje regionalne metastaze pa je za potrebe kliničarima dovoljna N1 podgrupa u koju se svrstavaju suspektni čvorovi na vratu, bez obzira na broj i veličinu limfnog čvora, proboj čahure i zahvaćenost okolnih struktura, najniže zahvaćenu regiju limfnih čvorova i zahvaćenu stranu vrata [14, 22, 27]. Na taj se način umanjuje prognostička vrijednost kliničkog nalaza PCKKGV [1, 14, 22]. Iako je učestalost regionalne metastatske bolesti PCKKGV niska, njeno prisustvo zahtijeva istu radikalnost kirurškog liječenja kao i u regionalne metastatske bolesti ostalih planocelularnih karcinoma glave i vrata i bitno utječe na prognozu, smanjujući preživljenje za 50%. S druge strane, više je autora već ponudilo modifikacije aktualnog N statusa, u kojima razdvajaju N status na P (kategorija koja opisuje zahvaćenost parotidne regije), N1 i N2 status što je između ostaloga, navelo autore da koristeći novu PN klasifikaciju u ovom radu pokušaju dokazati zamjetan klinički trend koji govori da trenutna N1 klasifikacija nije dovoljna za adekvatno stupnjevanje PCKKGV prema prognozi bolesti [Tablica 2][1, 14, 22, 23].

Parotida je najčešće mjesto metastaziranja PCKKGV i stoga predstavlja dijagnostički i terapijski izazov [1]. Veness i suradnici su pokazali kako bolesnici sa zahvaćenom parotidom imaju lošiju prognozu od onih koji imaju zahvaćene regionalne limfne čvorove vrata a parotidu bez metastaza [9]. Stoga je za planiranje opsega kirurškog liječenja posebno važno razmotriti odnos između metastatski pozitivnih regija vrata i parotidne regije te shodno tome prilagoditi opseg kirurškog zahvata. Visokorizični pacijenti često nisu na vrijeme prepoznati od strane kliničara, što dovodi do pojave metastaza i lošijeg preživljenja bolesnika.

Obzirom na velik broj pacijenata s primarno ograničenom lezijom koji se kirurški izliječi i vrlo nisku učestalost visoko rizičnih lezija (<5%), metastatski planocelularni karcinomi kože glave i vrata čine izrazito heterogenu skupinu karcinoma u odnosu na dijagnostiku, liječenje i prognozu. Zbog navedenih karakteristika, broj bolesnika prikazanih u ovom istraživanju usporediv je s podacima objavljenima u literaturi.

HIPOTEZA

1. Ima li klinički status parotide i vrata utjecaj na preživljenje u pacijenata koji su imali metastatsku bolest ovisno o načinu klasifikacije?

Hipoteza: Prema važećoj međunarodnoj TNM klasifikaciji za PCKKGV, bolesnici sa klinički zahvaćenom parotidom i/ili vratom imaju drugačiju prognozu i preživljenje nego prema novopredloženoj PN klasifikaciji u kojoj N status uzima u obzir zahvaćanje parotide te broj i veličinu regionalnih metastaza.

2. Postoji li povezanost metastatske zahvaćenosti limfnih čvorova parotidne žlijezde i širenja metastaza u regionalne limfne čvorove vrata?

Hipoteza: Veća je učestalost metastaziranja u vrat ako je parotida PH pozitivna, a metastaze imaju specifičnu distribuciju po regijama.

OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA

Opći cilj rada je ispitati povezanost kliničkog nalaza primarnog planocelularnog karcinoma kože glave i vrata, opsega kirurškog liječenja i patohistološkog nalaza na ishod bolesti i preživljenje po važećoj TNM klasifikaciji u odnosu na PN klasifikaciju s proširenim N statusom koji uzima u obzir status limfnih čvorova parotidne regije te veličinu, broj i lokalizaciju regionalnih metastaza.

Specifični ciljevi su ispitati značenje sublokalizacije primarnog tumora na učestalost i distribuciju razvoja metastaza na vratu. Razmotrena je povezanost kliničkog i patohistološkog statusa parotide s metastaziranjem karcinoma u regionalne limfne čvorove vrata i preživljenjem bolesnika. Analizirana je i povezanost patohistoloških parametara (rub ekscizije, proboj čahure limfnog čvora, veličina tumora, perineuralno širenje, blizina parotidne regije) s rizikom razvoja regionalnih metastaza i preživljenjem bolesnika.

ISPITANICI I METODE

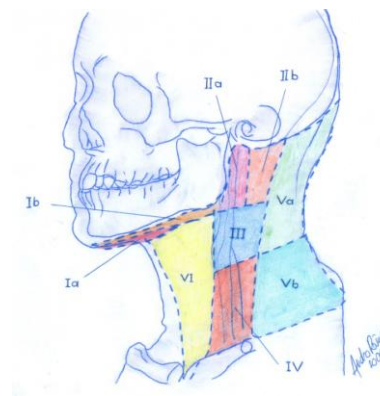
Provedeno je prospektivno kohortno longitudinalno istraživanje svih pacijenata koji su bolnički kirurški liječeni zbog histološki dokazanog PCKKGV glave i vrata u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kliničke bolnice Dubrava u razdoblju od 1.9.1983. do 1.10.2007. godine. Podaci su prikupljeni pretraživanjem kliničke onkološke baze podataka (tum-2), evaluirani i dopunjeni podacima iz povijesti bolesti, PH nalaza i ažuriranjem podataka praćenja (follow-up). Od 244 pacijenta kirurški liječena u intervalu praćenja, isključena su 141 zbog sublokalizacije PCKKGV na usnici ili nepotpune dokumentacije. Iz preostale skupine od 103 pacijenta, dodatno je izdvojena longitudinalno i prospektivno praćena kohorta od 24 pacijenta s klinički dijagnosticiranom regionalnom metastatskom bolešću kod kojih je učinjena kurativna disekcija vrata (skupina M). Broj ukupno ekscidiranih PCKKGV u navedenom razdoblju je značajno veći, no obzirom na cilj ovog istraživanja, u isto nisu uključeni ambulantno liječeni pacijenti, kao ni pacijenti s nepotpunom medicinskom dokumentacijom i praćenjem. Bolesnici koji nisu redovito dolazili na kontrole pozivani su telefonski i na taj način su ažurirani podaci za sve bolesnike koji su imali metastatsku bolest i stoga bili podvrgnuti disekciji vrata uz eksciziju primarnog tumora. Iz istraživanja su isključeni bolesnici koji su kirurški liječeni zbog planocelularnog karcinoma usnice, obzirom da je to karcinom vermilion koji ima veću biološku agresivnost i vrlo određenu anatomske sublokalizaciju te stoga ima značajno veći metastatski potencijal i lošiju prognozu [10]. Zabilježeni su demografski podaci pacijenata, dimenzije tumora, lokalizacija, klinički nalaz vrata, prethodna terapija, vrsta zahvata, metoda rekonstrukcije, PH osobitosti tumora i disektata vrata (širina ekscizije, broj pozitivnih limfnih čvorova, broj ukupno pregledanih limfnih čvorova, zahvaćene regije vrata, proboj čahure limfnog čvora, limfovaskularno i perineuralno širenje metastaze). Pacijenti u skupini M su uključivani konsektivno datumom hospitalizacije, sudjelovanje je praćeno minimalno 3 godine, a maksimalno do 2010. godine ili do smrti pacijenta. Nijedan pacijent nije izgubljen u praćenju. Nekompletna ekscizija je definirana kao PH nalaz tumorskih stanica na rubu odstranjenog tkiva. Ako je postignuta širina ekscizije od minimalno 5 mm zdravog tkiva, smatralo se da su rubovi uredni. Pacijenti koji su imali bliski ili pozitivan rub na definitivnom PH nalazu razmotreni su od strane multidisciplinarnog tima Onkološkog konzilija klinike i upućeni su na re-eksciziju. Klinički i patohistološki nalaz primarnog tumora i limfnih čvorova vrata je

zabilježen prema važećoj TNM klasifikaciji PCKKGV iz 2009. godine i prema novoj PN klasifikaciji koja ima prošireni N status koji uzima u obzir status limfnih čvorova parotidne regije te veličinu, broj i lokalizaciju regionalnih metastaza [Tablice 1 i 2] [1, 22, 27].

Primarni su PCKKGV podijeljeni na 5 različitih anatomskih sublokalizacija: 1. frontonazalno, 2. aurikulotemporalno, 3. mentalno, submentalno i submandibularno, 4. orbitozigomatično, 5. bukalno i preaurikularno [Slika 1]. Lokalizacija metastatske bolesti je podijeljena prema slijedećim anatomskim regijama glave i vrata: parotidna žlijezda i regije vrata I-V, prema preporuci Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, 2000. godina [Slika 2].



Slika 1. Superficialne anatomske regije glave i vrata



Slika 2. Shema regija limfnih čvorova vrata

Tablica 1. TNM klasifikacija karcinoma kože glave i vrata [27]

T	Primarni tumor
TX	Primarni tumor se ne može dokazati
T0	Nema evidentnog primarnog tumora
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> (ograničen na epidermis)
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 cm, < 5 cm
T3	Tumor > 5 cm
T4	Tumor zahvaća duboke ekstradermalne strukture (hrskavica, mišić, kost)
N	Regionalni limfni čvorovi
NX	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu dokazati
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Regionalne metastaze (za glavu i vrat: ipsilateralni preaurikularni, submandibularni, cervikalni i supraklavikularni limfni čvorovi)
M	Udaljene metastaze
MX	Udaljene metastaze se ne mogu dokazati
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Udaljene metastaze

Tablica 2. Modificirana TNM klasifikacija (PN klasifikacija) predložena od O'Briena i sur. [1]

Kliničko stupnjevanje metastatskih planocelularnih karcinoma kože glave i vrata

Parotida

P0	Nema kliničke prisutnosti bolesti u parotidi
P1	Metastatski čvor < 3cm u promjeru
P2	Jedan metastatski čvor \geq 3cm, < 6 cm u promjeru ili više od jednog limfnog čvora bilo koje veličine.
P3	Metastatski čvor \geq 6 cm, ili zahvaćanje facijalnog živca ili baze lubanje metastatskom bolešću

Vrat

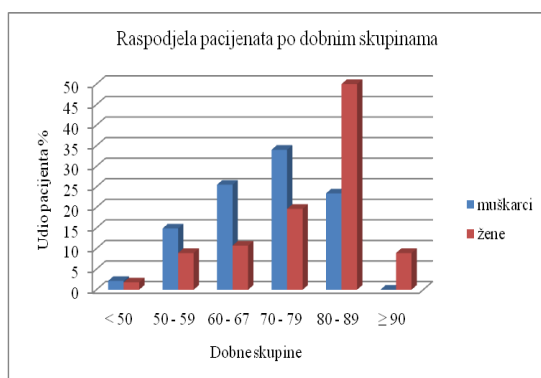
N0	Nema kliničke prisutnosti bolesti u vratu
N1	Jedan ipsilateralan metastatski čvor < 3cm u promjeru
N2	Jedan metastatski čvor \geq 3cm, više njih ili kontralateralni limfni čvorovi

Veličina tumora je njegov promjer u centimetrima, a za statističku analizu je podijeljena u kategorije po važećoj TNM klasifikaciji: T1 <2 cm, T2 između 2 i 5 cm, i T3 \geq 5 cm [27].

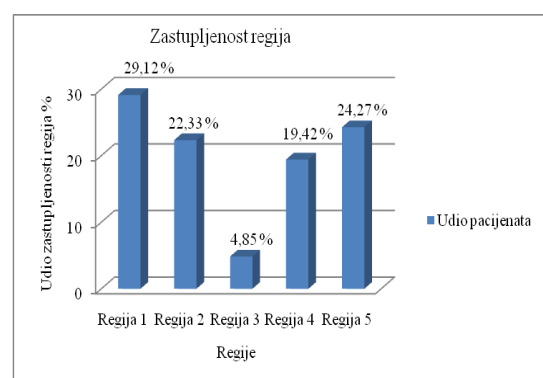
Statistička analiza je izvedena koristeći MedCalc (Version 11.2.1 © 1993-2010. MedCalc Software bvba Software, Broekstraat 52, 9030 Mariakerke, Belgium) i dostupnu literaturu [26]. Podaci za ukupnu populaciju izneseni su u obliku postotaka a za populaciju s metastatskom bolešću u obliku omjera zbog n<100. Moguća povezanost između varijabli je testirana Fisherovim egzaktnim testom zbog n=24, što je činilo χ^2 test nepouzdanim, Mann-Whitney testom i Kaplan-Meier krivuljom preživljenja s Mantelovim log-rank testom za prognostički značaj kliničkih varijabli. Kao znak statistički značajne razlike u distribuciji vrijednosti je uzet p<0,05.

REZULTATI

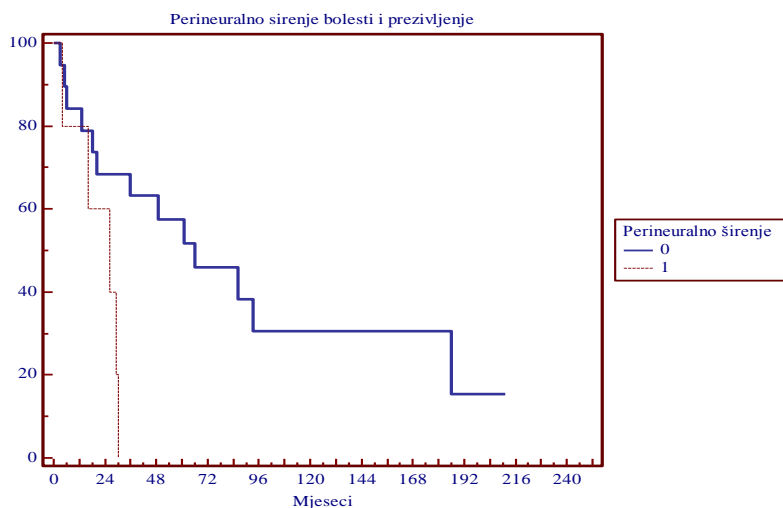
Od 103 pacijenta koji su udovoljili selekcijskim kriterijima, 56 je bilo ženskih, a 47 muških pacijenata s odnosom m:ž 0,84;1. Prosječna dob za cijelu populaciju je bila 74,5 godina (69 godina za muškarce i 79 godina za žene) u rasponu od 47 – 92 godine. Najveći broj pacijenata u uzorku PCKKGV je bio u skupini pacijenata starih od 80 do 89 godina, a druga po redu je bila skupina pacijenata starih između 70 i 79 godina [Slika 3]. Žene su u prosjeku oboljevale deset godina kasnije od muškaraca, što se pokazalo kao statistički značajno ($p < 0,0012$). U vremenskom razdoblju od 24 godine, ukupno 134 PCKKGV je kirurški odstranjeno u praćenju jer su neki pacijenti imali multiple primarne sublokalizacije, a neki recidive bolesti koji su također kirurški liječeni. Od toga je primarno odstranjeno 107 (79,3%), sekundarno 20 (14,8%), tercijarno 7 (0,5%), a kvaterno 1 (0,07%). Najčešća lokalizacija primarnog tumora je bila frontonazalno, druga po učestalosti je bila na bukalnoj i preaurikularnoj sublokalizaciji [Slika 4]. Postotak nepotpune ekscizije je bio 6,7%. Postojala je statistički značajna pozitivna povezanost s T stadijem u grupi pacijenata s metastatskom bolešću ($p = 0,0018$). Prosječna veličina tumora je iznosila 4,2 cm, s rasponom od 0,5 – 13,5 cm. Zabilježeno je 26 pojava recidiva primarnog tumora ili njegovih metastaza (11,9%) i 5 novih primarnih tumora u vremenu praćenja. Perineuralno širenje tumora je zabilježeno u 5 pacijenata, a perivaskularno u 2 pacijenta, sve u skupini bolesnika s metastatskom bolešću. Perineuralno širenje je statistički značajno smanjilo preživljenje pacijenata s metastatskom bolešću ($\chi^2 = 5,9011$, $df = 1$, $p = 0,0151$) [Slika 5].



Slika 3. Raspodjela pacijenata po dobi (n=103)

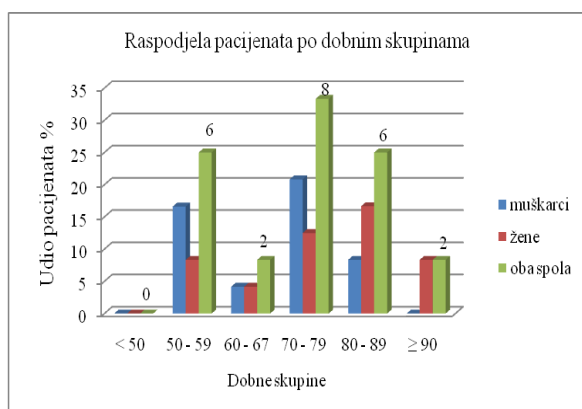


Slika 4. Usporedba sublokalizacije primarnog tumora i broja metastaza (n=103)

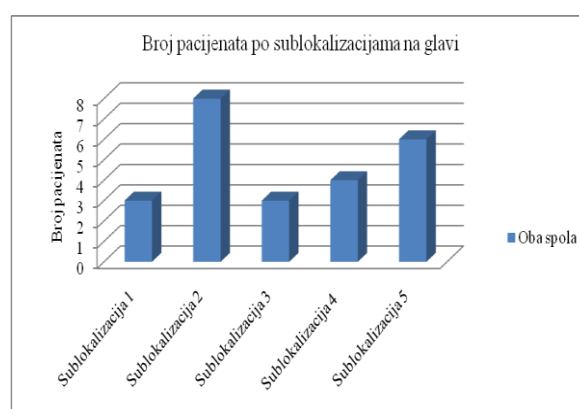


Slika 5. Perineuralno širenje i preživljenje u bolesnika s metastazama

U skupini M (bolesnici s metastatskom bolešću izdvojeni u zasebnu kohortu, n=24), koja je činila 23,3% ukupne populacije bilo je 12 žena i 12 muškaraca. Naveća učestalost pojave PCKKGV je bila u dobnoj skupini 70-79 godina [Slika 6]. Najčešće mjesto primarnog tumora je bilo aurikulotemporalno (sublokalizacija glave 2, 9/24), dok je slijedeće po učestalosti bilo bukalno i preaurikularno (sublokalizacija 5, 6/24) [Slika 7]. Bilo je 10 pacijenata s N1 stadijem bolesti i 8 s klinički pozitivnim nalazom parotide bez nalaza na vratu. a u skupini N2 je bilo 6 bolesnika. Raspodjela promatranih PH svojstava PCKKGV u skupini M prikazana je u Tablici 3. Raspodjela pozitivnih PH nalaza po sublokalizacijama glave i vrata prikazana je u Tablici 4.



Slika 6. Raspodjela pacijenata u skupini M po dobnim skupinama



Slika 7. Raspodjela pacijenata u skupini M po sublokalizaciji primarnog tumora

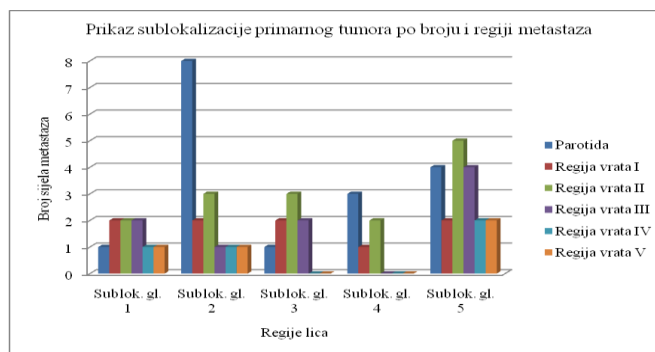
Tablica 3. Prikaz analiziranih parametara u skupini pacijenata s metastatskom bolešću (skupina M)

Bolesnik	Sijelo primarnog tumora	Sijelo metastaza	Veličina primarnog tumora (cm)	Resekcijski rub primarnog tumora	Proboj čahure	Perineuralno širenje
1. Nos		Parotida + vrat I – III	1.1	Negativan	Da	Ne
2. Frontotemporalna regija		Vrat I – III	6.7	Negativan	Ne	Ne
3. Frontotemporalna regija		Parotida	13.5	Negativan	Ne	Ne
4. Retroaurikularna regija		Parotida	8.1	Negativan	Ne	Ne
5. Parotidna regija		Vrat I i II	4.9	Bliski rub	Ne	Ne
6. Parotidna regija		Parotida + vrat I – V	3.9	Negativan	Da	Ne
7. Preaurikularna regija		Parotida	1.8	Negativan	Ne	Da
8. Preaurikularna regija		Parotida	1.8	Pozitivan	Ne	Ne
9. Temporalna regija		Parotida + vrat II	11.3	Negativan	Da	Da
10. Parotidna regija		Parotida	3.9	Negativan	Ne	Da
11. Aurikula		Parotida	3.7	Negativan	Ne	Ne
12. Mandibula		Parotida + vrat I- III	8.8	Negativan	Da	Ne
13. Submandibularna regija		Vrat I-III	5.3	Negativan	Da	Ne
14. Submandibularna regija		Vrat II	10.6	Negativan	Da	Ne
15. Vjeda		Parotida	4.7	Negativan	Da	Ne
16. Zigomatična regija		Parotida + vrat II	5.0	Negativan	Ne	Ne
17. Vjeda		Parotida + vrat II	10.0	Negativan	Da	Da
18. Zigomatičnotemporalna		Vrat I	8.2	Negativan	Ne	Ne
19. Bukalna regija		Vrat II – III	4.9	Negativan	Ne	Ne
20. Parotidna regija		Parotida + vrat I – V	12.0	Pozitivan	Da	Ne
21. Bukalna regija		Parotida + vrat II	3.6	Pozitivan	Da	Da
22. Bukalna regija		Vrat II i III	11.3	Negativan	Ne	Ne
23. Temporalna regija		Parotida	2.2	Negativan	Ne	Ne
24. Bukalna regija		Parotida + vrat II – V	8.0	Negativan	Da	Ne

Tablica 4. Raspodjela pozitivnih PH nalaza prema sublokalizacijama primarnog tumora (1-5), parotidnoj regiji i regijama vrata

Lokalizacija primarnog tumora	Parotida	Regija vrata I	Regija vrata II	Regija vrata III	Regija vrata IV	Regija vrata V
Sublok. 1 (n = 2)	1	2	2	2	0	0
Sublok. 2 (n = 9)	8	2	3	1	1	1
Sublok. 3 (n = 3)	1	2	3	2	0	0
Sublok. 4 (n = 4)	3	1	2	0	0	0
Sublok. 5 (n = 6)	4	1	5	4	2	2
Ukupno (n = 24)	17	9	15	11	4	4

Sublokalizacije primarnog tumora 2 i 5 u skupini M (temporoaurikularna, bukalna i preaurikularna regija) statistički značajno češće daju metastaze u regije vrata IV i V od sublokalizacija 1, 3 i 4 (frontonazalno, orbitozigomatično, mentalno i submentalno) ($p=0,0299$) [Slika 8], što govori kako je sublokalizacija na glavi predilekcijski faktor za pojavu metastaza na vratu [Tablica 5]. U skupini M je bilo 8 pacijenata s klinički pozitivnom parotidnom regijom i 16 pacijenata s klinički pozitivnim vratom, a statistički je bila značajno veća učestalost pojave neudruženog kliničkog nalaza (pozitivan vrat i negativna parotida ili pozitivna parotida i negativan vrat, 24/24) od udruženog (parotida i vrat pozitivni, 0/24) ($p<0,001$). S tim se nalazom nije slagao PH nalaz koji je osjetljiviji od kliničkog jer je otkrio dodatnih 9 pozitivnih klinički okultnih metastatskih nalaza u parotidi. Patohistološki nalaz je sa statistički značajnom razlikom u distribuciji pokazao da su metastaze u vratu češće ako je parotida pozitivna ($p=0,022$). Pozitivan PH nalaz parotide je statistički značajno povezan s pojavom metastaza u svim regijama vrata ($p=0,044$). Negativan nalaz parotide je značajno povezan s češćom pojavom metastaza u regijama II i III [Tablica 6].



Slika 8. Sublokalizacija primarnog tumora i zahvaćene regije limfnih čvorova vrata (n=103)

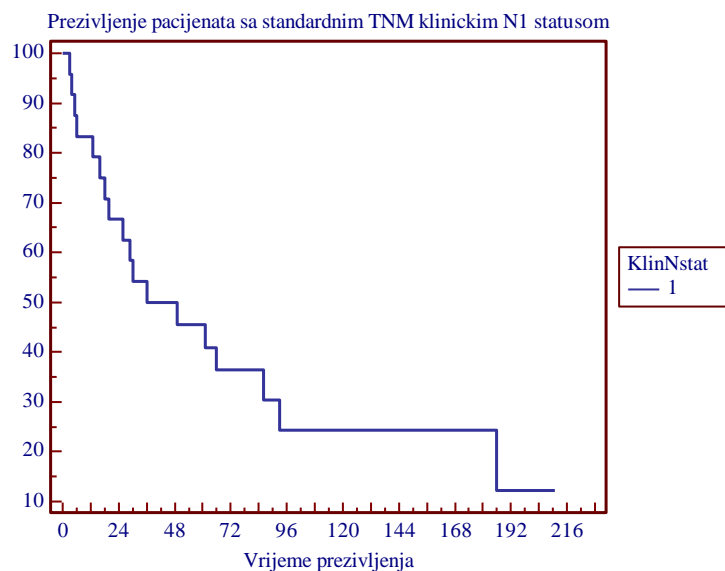
Tablica 5. Povezanost sublok. primarnog tumora sa zahvaćenim regijama vrata

PHD	Regije vrata I, II, III	Regije vrata IV, V
Sublok. 1, 3, 4	16	0
Sublok. 2, 5	16	6

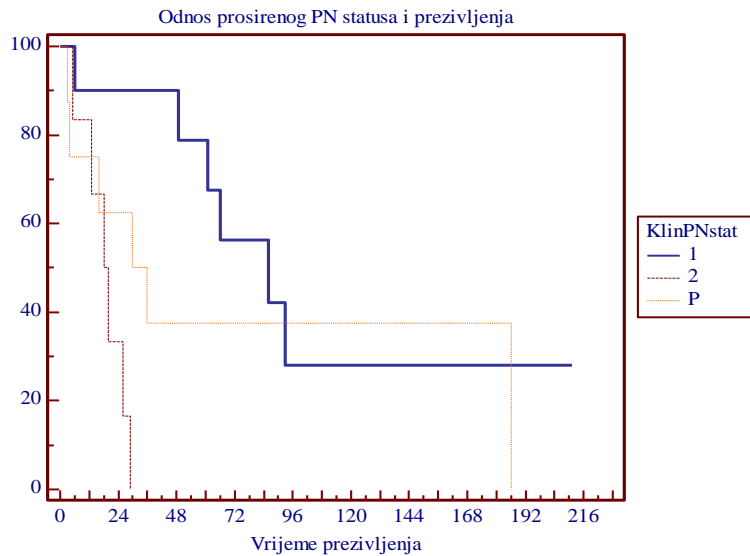
Tablica 6. Povezanost metastaziranja parotidne regije i regija vrata

PHD	Regije vrata II, III	Regije vrata I, IV, V
Parotida pozitivna	14	13
Parotida negativna	12	2

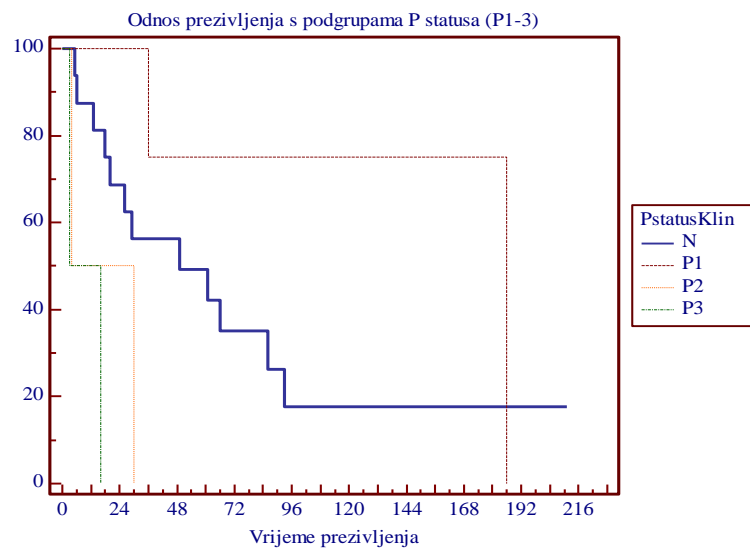
U Kaplan-Meierovoj krivulji preživljenja standardne TNM klasifikacije za PCKKGV vidljivo je preživljenje pacijenata s kliničkim N1 statusom vrata u koji su uključeni pacijenti s klinički pozitivnom parotidom, a negativnim vratom [Slika 9]. Za usporedbu, na Slici 10 vidljiva je statistički značajna povezanost preživljenja s proširenim kliničkim N statusom iz kojeg je u posebnu skupinu izdvojena parotidna regija (PN klasifikacijom) ($\chi^2=9,1072$, $df=2$, $p=0,0105$) [Slika 10]. Na Slici 11 je prikazana statistički značajna podjela P statusa PN klasifikacije na podgrupe i njihova povezanost s preživljenjem pacijenata s klinički izoliranim N statusom vrata ($\chi^2=12,9407$, $df=3$, $p=0,0048$).



Slika 9. Preživljenje bolesnika sa standardnim TNM kliničkim N1 statusom vrata u koji je kao N1 uključena klinički pozitivna parotida



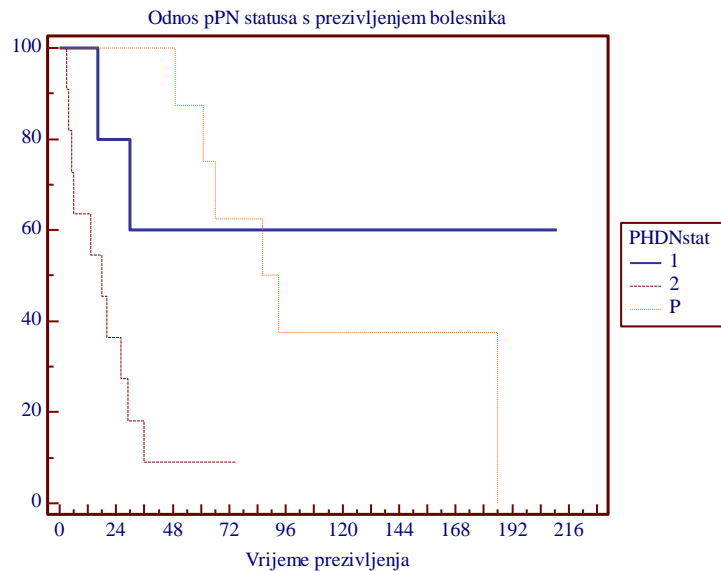
Slika 10. Odnos preživljenja i kliničkog N statusa vrata po PN klasifikaciji s izdvojenom skupinom P pacijenata s pozitivnom parotidom i negativnim vratom ($p=0,0105$)



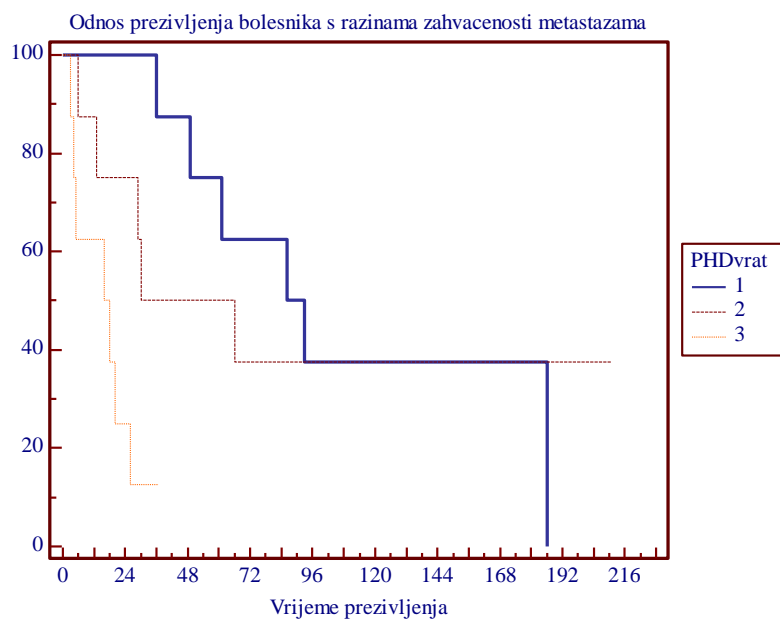
Slika 11. Odnos preživljenja pacijenata s pozitivnim nalazom vrata i parotide prikazanog po podgrupama P statusa (P1-3) ($p=0,0048$)

Razmotren je međusobni odnos histološki pozitivnog nalaza parotide i histološki pozitivnog nalaza disektata vrata prema predloženoj novoj PN patohistološkoj klasifikaciji i pronađena je statistički značajna razlika u distribuciji podataka na Kaplan-Meierovoj krivulji preživljenja

($\chi^2=12,7359$, $df=3$, $p=0,0052$) [Slika 12]. Daljim binariziranjem podataka se utvrdila statistički značajna promjena krivulje preživljenja ovisno o tome je li metastatska bolest zahvatila samo parotidu, samo vrat ili oboje [Slika 13] ($\chi^2=102545$, $df=2$, $p=0,0059$).



Slika 12. Povezanost pPN statusa i preživljenja. pN1 kategorija je razdvojena na pN1 i zasebnu skupinu pP koje je imala pozitivnu parotidu i negativan vrat ($p=0,0052$)



Slika 13. Odnos PH metastaza u parotidi i regijama vrata na preživljenje. 1 – zahvaćena samo parotida, 2 – zahvaćen samo vrat, 3 – zahvaćeni parotida i vrat. ($p=0,0059$)

Druge testirane varijable (veličina primarnog tumora - T status po TNM, status rubova ekscizije, proboj čahure limfnog čvora) nisu dale statistički značajne razlike u distribuciji podataka prema preživljenju.

RASPRAVA

Demografske i patohistološke karakteristike

Izbor teme ovog istraživanja proistekao je iz svakodnevnog kliničkog rada u kirurškom liječenju uznapredovalog planocelularnog karcinoma glave i vrata. Budući da se velika većina bolesnika s planocelularnim karcinomom kože glave i vrata kirurški liječi u početnoj fazi bolesti, bolesnici s uznapredovalom bolesti su rijetki, a algoritam njihovog liječenja nije posve standardiziran. To se posebice odnosi na indikaciju i opseg disekcije vrata. U ovom radu je provjereno kliničko iskustvo kako svi pacijenti s regionalnim metastazama nemaju istu prognozu i ishod liječenja, već se oni razlikuju ovisno o stupnju proširenosti bolesti i opsegu kirurškog liječenja.

Prema rezultatima ovog istraživanja, u kohorti pacijenata s metastatskom bolešću prosječna dob bolesnika je iznosila 73,1 godinu, pri čemu je prosječna dob muškaraca bila 69,8, a žena 76,4 godina. Omjer muškaraca i žena je u skupini M iznosio 1:1 (n=24). Pronađeno je da se u ukupnom uzorku (n=103) u žena, u odnosu na muškarce, PCKKGV javljaju statistički značajno kasnije, odnosno prosječno deset godina kasnije, a za što je vjerojatno zaslužno dulje očekivano trajanje života u žena i manja prosječna izloženost suncu ($p < 0,0012$), što odgovara nalazima u literaturi [25, 28]. Nadalje, prema rezultatima ovoga istraživanja, udio bolesnika s pozitivnim resekcijom rubom (6,7%) u potpunosti odgovara podacima iz literature (od 6,3 - 15,9%), ali nije dokazana povezanost resekcijom ruba s preživljenjem ili pojavom recidiva bolesti. Također, status resekcijom ruba nema značaja za pojavu regionalnih metastaza. Uočljivo je da pozitivan resekcijom rub statistički značajno češće imaju bolesnici s promjerom tumora većim od 5 cm (T3), dok veličina tumora nije bila povezana s preživljenjem, što odgovara objavljenim podacima [14]. Nije nađena povezanost između nepotpune ekscizije i veće učestalosti regionalnih metastaza, najvjerojatnije jer su svi pacijenti s pozitivnim

rubovima ekscizije podvrgnuti reoperaciji i adjuvantno zračeni. Udio metastatske bolesti u promatranoj populaciji je iznosio 23,3%, što je nešto više nego u podacima iz literature (0,3-20,7%), no valja imati na umu kako je riječ o probranoj populaciji definiranoj visokoselektivnim kriterijima odabira [6, 12, 13]. Za 10-godišnje praćenje u skupini M preživljenje je bilo prosječno $12,1 \pm 9,8\%$, a za 5-godišnje praćenje je bilo prosječno $45,5 \pm 10,2\%$, što odgovara objavljenim podacima [8]. U analizi varijabli nije utvrđena povezanost između analiziranih PH karakteristika i sklonosti metastaziranju što je vjerojatno posljedica relativno malog i selekcioniranog uzorka, ali i činjenice kako nisu prikupljeni podaci o debljini tumora i histološkom stupnju diferenciranosti, a broj neadekvatnih ekscizija je bio nizak. O'Brien i suradnici navode da s pojavom metastaza pozitivno koreliraju lokalizacija, histološka diferencijacija i rubovi ekscizije [15]. Prema rezultatima druge velike studije Brantscha i suradnika na 615 pacijenata, potvrđena je važnost debljine i histološke diferencijacije tumora kao rizičnih čimbenika za pojavu metastatske bolesti [21]. Naše istraživanje potvrdilo je važnost perineuralne invazije tumora kao prognostičkog čimbenika koji izrazito negativno utječe na preživljenje [Slika 5]. Zanimljiv je i podatak kako je 3/24 bolesnika imalo tumor manji od 2 cm u promjeru, što se slaže s tvrdnjama Venessa i suradnika kako i mali tumori imaju nezanemariv metastatski potencijal [13].

Učestalost i distribucija regionalnih metastaza

Planocelularni karcinom kože glave i vrata rijetko daje metastaze (<5%), primarno limfogeno u regionalne limfne čvorove vrata, u pravilu homolateralno, a tek sekundarno, ulaskom u krvni optok, hematogene metastaze, prije svega u pluća. Upravo izvanredno razvijeni limfni sustav vrata čini snažnu barijeru daljnjem širenju metastatske bolesti i zato je prije svega potrebna lokalna i regionalna kontrola bolesti. Lokalna se postiže adekvatnom ekscizijom primarnog tumora, a regionalna optimalnom disekcijom vrata. Većina pacijenata (16/24 pacijenata) u skupini M se već prilikom prvog dolaska liječniku prezentirala regionalnom metastatskom bolešću dok su ostali prethodno liječeni ekscizijom primarnog tumora, a jedna je osoba liječena primarnom radioterapijom. Razmatrajući distribuciju klinički verificiranih metastaza, većina je metastatskih čvorova bila prisutna u regionalnim limfnim čvorovima vrata (16/24 pacijenata), a kod 8 pacijenata su bili pozitivni čvorovi u parotidnoj žlijezdi (8/24 pacijenata). Na PH nalazu disektata je utvrđena prisutnost metastaza parotide u 17/24

bolesnika, a 16/24 bolesnika je imalo regionalne metastaze u limfnim čvorovima vrata. Navedeni rezultati su u suprotnosti s podacima koje navodi Veness i suradnici kako je parotida najčešći prvi pozitivni klinički nalaz vrata u metastatskoj bolesti [14]. Prema rezultatima ovog istraživanja, statistički značajno je češća pojava klinički pozitivnog nalaza na vratu uz negativan nalaz na parotidi. Međutim, uspoređujući patohistološki nalaz disektata, pokazuje se statistički značajan udio lažno negativnih kliničkih nalaza parotide i značajno češći nalaz histološki pozitivnih regionalnih metastaza uz histološki pozitivnu parotidu od nalaza histološki pozitivnog vrata, a bez metastaza u parotidi. Iako klinički nalaz upućuje na vrat kao glavno sjelo metastaze, ne smije se isključiti mogućnost okultne metastatske bolesti parotide i shodno tome treba planirati operativni zahvat. U 8/24 pacijenata bolest se manifestirala samo kliničkim nalazom u parotidi, a metastatska bolest je u PH nalazu pronađena znatno češće (17/24), što treba uzeti u obzir prilikom procjene kliničkog statusa u parotidnoj regiji [14, 15]. S druge strane, važnost kirurškog liječenja vrata u pacijenata s klinički evidentnim metastazama u parotidi potvrđena je u radu O'Briena i suradnika koji smatraju potrebnim razmisliti o kirurškoj intervenciji u pacijenata s klinički negativnim vratom, a pozitivnim nalazom parotide [16]. Prema rezultatima ovog istraživanja, kod klinički pozitivne parotide, za bolesnike s uznapredovalim planocelularnim karcinomom kože, indicirana je "elektivna" diskekcija vrata budući da velika većina takvih bolesnika ima okultnu regionalnu bolest, a to neće bitno utjecati na komorbiditet kirurškog liječenja. Pitanje opsega elektivne diskekcije ostaje i dalje otvoreno. Nadalje, raščlamba rezultata ovog istraživanja pokazuje da se u bolesnika s histološki verificiranim metastazama u parotidi češće pronalaze metastaze regionalnim limfnim čvorovima vrata, a ako je parotida bila histološki negativna, metastaze se najčešće nalaze u regijama II i III. Općeniti rizik pojave metastaza je veći za regije vrata II i III od regija I, IV i V [Slika 8]. Takav nalaz govori u prilog indikacije za elektivnu-selektivnu diskekciju vrata regija II i III uz parotidektomiju u visokorizičnih pacijenata, što je u skladu s objavljenim podacima [17]. I sublokalizacija primarnog tumora na glavi utječe na distribuciju metastaza. Bolesnici s karcinomom sublokaliziranim u regijama glave 2 i 5 (temporoaurikularno, bukalno i preaurikularno) imali su značajno češće metastaze u vratnim regijama IV i V, što je potvrđeno i u studiji Venessa, Palme i Morgana u kojoj su za tu skupinu PCKKGV utvrdili veću vjerojatnost davanja metastaza od ostalih sublokalizacija [14]. Ovi podaci govore u prilog proširenja opsega kirurškog liječenja na modificiranu

radikalnu disekciju vrata u pacijenata s navedenim sublokalizacijama, naročito ako je i klinički status parotide pozitivan.

PCKKGV koji su metastazirali u vrat i/ili parotidu imaju i veću učestalost davanja udaljenih metastaza (M1 po TNM), biološki su agresivniji i PH nalazi pokazuju proboj čahure i ekstrakapsularno širenje u 70% slučajeva, što je odgovaralo našem nalazu PH verificiranih proboja čahure limfnog čvora u 12/24 pacijenata u skupini M [19]. Sve to upućuje da kod bolesnika s uznapredovalim planocelularnim karcinomom kože i klinički pozitivnim nalazom metastaze u parotidi i/ili vratu opseg kirurškog liječenja treba biti radikalniji jer je prisutnost okultnih metastaza vrlo vjerojatna. Navedeni rezultati govore u prilog uključivanju UZV-a i/ili MSCT-a parotidne regije u određivanje kliničkog statusa vrata kao standardnih postupaka [29].

Odnos statusa glave i vrata i preživljenja

Kod malignih tumora glave i vrata, pa tako i kod planocelularnog karcinoma kože, najvažniji prognostički čimbenik za preživljenje je status limfnih čvorova vrata. Prisustvo regionalne bolesti smanjuje preživljenje za oko 50% [24]. U ovom istraživanju raščlanjena je povezanost kliničkog i patohistološkog statusa glave i vrata određena prema važećoj TNM klasifikaciji i prema predloženoj PN klasifikaciji O'Briena i suradnika te njihov značaj na ishod bolesti i preživljenje [Tablica 1, 2]. Prema dobivenim rezultatima, pokazalo se kako su klinički PN status i patohistološki pPN status regionalnih limfnih čvorova vrata koji uključuje i limfne čvorove parotidne regije statistički značajno povezani s ishodom bolesti i preživljenjem, za razliku od N statusa standardne TNM klasifikacije. Slične rezultate iznose i drugi autori [1, 14, 16, 22]. Dakle, klinički evidentna metastatska bolest vrata razvrstana po podskupinama PN klasifikacije je značajno povezana s preživljenjem na način da je najbolje preživljenje imala skupina N1, zatim P, a najlošije N2. U N1 skupini su se nalazili pacijenti s klinički pozitivnim nalazom vrata i pokazano je 2-godišnje preživljenje od 85%. Skupina s klinički pozitivnim nalazom parotide, a negativnim nalazom vrata (skupina P) je imala lošije 2-godišnje preživljenje u odnosu na N1 skupinu (85% za N1 naspram 55% za P). Skupina N2 je imala najlošije 2-godišnje preživljenje od 17% [Slika 10]. Obzirom da mali broj autora nalazi značajnu povezanost između kliničkog statusa parotide i preživljenja (PN po klasifikaciji koju

su predložili Veness, O'Brien i suradnici), rezultat ovog istraživanja čini relevantnim i traži potvrdu u većoj, bolje strukturiranoj studiji [1, 9, 14, 22]. Sličan je klinički trend pronađen i u radu O'Brien, Veness i suradnika, a kasnije potvrđen u drugoj studiji istih autora s većom kohortom pacijenata i reprezentativnijim uzorkom [1, 15, 22]. Prikazan je i odnos preživljenja s podgrupama kliničkog P statusa (P1-3) i pronađena je značajna razlika u preživljenju ($p=0,0048$). Najbolje 2-godišnje preživljenje pokazuje P1 skupina, zatim slijedi P2 i najlošija P3 skupina, što je u skladu s kliničkim trendom kojeg navode O'Brien i suradnici [1].

Patohistološki dokazana metastatska bolest vrata se pokazala kao značajni čimbenik koji negativno utječe na preživljenje za sve pPN podgrupe (2-godišnje preživljenje za skupinu pP je 90 %, za pN1 je 70%, a za pN2 je 32%) [Slika 12], što odgovara objavljenim rezultatima [1, 22, 23]. Usporedba skupine pacijenata sa standardnom N1 podjelom i skupinom s primijenjenom PN klasifikacijom ukazuje na nedostatke N statusa standardne TNM klasifikacije. U standardnoj N skupini nije moguće prognostički vrjednovati statuse bolesnika, dok PN klasifikacija omogućuje tri podgrupe koje rezultati povezuju s međusobno različitim preživljenjem pacijenata [Slike 9, 10, 11, 12, 13]. Prema rezultatima ovog istraživanja, klinički i patohistološki N status PN klasifikacije su značajno povezani s preživljenjem pacijenata, što je potvrđeno u većim studijama od kojih malobrojne istodobno povezuju klinički i PH status vrata i preživljenje sa statističkom značajnošću [15, 22, 23].

Bolesnici s metastatskom bolešću prisutnom u parotidi i u vratu imaju značajno lošije preživljenje od onih koji imaju metastaze samo u parotidi, što odgovara objavljenim podacima [9, 20, 23]. Raščlamba naših podataka dodatno pokazuje kako bolesnici sa zahvaćenom parotidom a negativnim vratom imaju značajno bolje preživljenje od pacijenata s izoliranom metastatskom bolešću vrata [Slika 13]. Navedeni rezultati odgovaraju rezultatima O'Briena i suradnika i velikog multicentričnog istraživanja Andruchowa, Venessa, Morgana i suradnika koji ističu kako pN status utječe na preživljenje, ali nisu pokazali značajan utjecaj kliničkog N statusa na preživljenje, iako je bio prisutan klinički trend koji je to potvrđivao ($p=0,084$) [1, 23].

Unatoč svemu navedenom, nedostaju velike randomizirane studije koji bi pouzdano procijenile vrijednost elektivne disekcije klinički negativnog vrata u odnosu na klinički pozitivan nalaz parotide, ili pak potpuno negativan klinički status u pacijenta s visokim rizikom za razvoj metastatske bolesti [20]. Obzirom na prosječnu dob bolesnika, biološko

ponašanje tumora, komorbiditet, i druge manje standardizirane prognostičke čimbenike (kirurg kao čimbenik) multicentrična randomizirana istraživanja postaju nužnost.

ZAKLJUČCI

Provedenim istraživanjem dokazana je statistički značajna povezanost uznapredovalog PCKKGV s primarno limfogenim metastaziranjem u limfne čvorove parotidne regije. Rezultati pokazuju da se metastatske bolesti dalje šire u regionalne limfne čvorove vrata, a distribucija ovisi o sublokalizaciji primarnog tumora i zahvaćanju parotide. Iz navedenog slijedi da regionalne metastaze kod planocelularnog karcinoma glave i vrata ne počinju u limfnim čvorovima vrata već u parotidi što treba uzeti u obzir prilikom planiranja opsega kirurškog liječenja. Ovu tvrdnju potvrđuje značajno lošije preživljenje u pacijenata koji imaju parotidu i vrat zahvaćenu metastazama u odnosu na pacijente koji imaju metastaze samo u parotidi. Dakle, u slučaju kurativne parotidektomije nužna je i elektivna disekcija, i obrnuto.

Klinički i patohistološki status parotidne regije nije parametar važeće TNM klasifikacije, a prema rezultatima ovog istraživanja, po PN klasifikaciji značajno je povezan s preživljenjem. Stoga se nameće potreba revizije TNM klasifikacije i uključivanje statusa parotidne regije kao prognostičkog parametra za određivanje N statusa kod karcinoma kože glave i vrata. Za realizaciju predloženog, potrebno je prethodno provesti randomizirana prospektivna multicentrična istraživanja prognostičkih čimbenika karcinoma glave i vrata kako bi se parotidne regija limfnih čvorova potvrdila kao značajan, neovisan i klinički važan prognostički čimbenik.

Rezultati ove studije pokazuju da je sublokalizacija primarnog tumora na glavi predilekcijski čimbenik za pojavu regionalne metastatske bolesti, a perineuralna invazija značajan prognostički čimbenik, dok za veličinu primarnog tumora (T stadij), rub ekscizije i proboj čahure regionalne metastaze nije dokazana značajna povezanost s preživljenjem.

ZAHVALE

U trenucima kad nam se činilo kako smo došli do zida, naš mentor, dr.sc. Ivica Lukšić je podmetnuo svoja leđa da ga preskočimo i pripremio nam jastuk da ne tresnemo na zemlju s druge strane.

Bez svesrdnog entuzijazma, vječito nasmijanog lica i nevjerojatnih sposobnosti organizacije gospođe Snježane Puklek, rad bi još ležao u fazi koncepta.

Prof. dr. sc. Mladenu Petrovečkom zahvaljujemo na otkrivanju čuda statistike i nadamo se nastavku poduke.

Naročita nam je privilegija bila naše umotvorine razastrijeti pod stručno lektorsko pero prof. dr. sc. Julijane Matanović.

Literatura:

1. O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, Pathak I, Lauer CS, Jackson MA. Significance of clinical stage, extent of surgery and pathologic findings in metastatic cutaneous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck*. 2002;24(5):417-22.
2. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol*. 2008;624:89-103.
3. Nolan RC, Chan MTL, Heenan PJ. A clinicopathologic review of lethal nonmelanoma skin cancers in Western Australia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;52(1):101–108.
4. Czarnecki D, Staples MP, Mar A, Giles G, Meehan C. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin in Southern Australia. *Dermatology*. 1994;189(1):52–4.
5. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang GP. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatologic Surgery*. 2002;28(3):268–73.
6. Moore BA, Weber RS, Prieto V, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2005;115(9):1561–7.
7. Cassarino DS, DeRienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification—part two. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2006;33(4):261–79.
8. Veness MJ. High risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Biomed Biotechnol* [serial on the Internet]. 2007 [cited 2005 April 3];80752:2. Available at PubMed Central <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
9. Veness MJ, Palme CE, Smith M, Cakir B, Morgan GJ, Kalnins I. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes (nonparotid): a better outcome with surgery and adjuvant radiotherapy. *Laryngoscope*. 2003;113:1827–33.
10. Frierson HF, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum. Pathol*. 1986;17:346–54.
11. Tan PY, Ek E, Su S, Giorlando F, Dieu T. Incomplete excision of squamous cell carcinoma of the skin: a prospective observational study. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120:910-6.

12. Jol JA, van Velthuysen ML, Hilgers FJ, Keus RB, Neering H, Balm AJ. Treatment results of regional metastasis from cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29:81-6.
13. Mourouzis C, Boynton A, Grant J, Umar T, Wilson A, MacPherson D, Pratt C. Cutaneous head and neck SCCs and risk of nodal metastasis - UK experience. *J Craniomaxillofac Surg*. 2009;37:443-7.
14. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer*. 2006;106(11):2389-96.
15. O'Brien CJ. The parotid gland as a metastatic basin for cutaneous cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:551-555.
16. O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, Pathak I, Lauer CS. Incidence of cervical node involvement in metastatic cutaneous malignancy involving the parotid gland. *Head Neck*. 2001;23(9):744-8.
17. Yoon M, Chougule P, Dufresne R, Wanebo HJ. Localized carcinoma of the external ear is an unrecognized aggressive disease with a high propensity for local regional recurrence. *Am J Surg*. 1992;164:574-7.
18. Kraus DH, Carew JF, Harrison LB. Regional Lymph Node Metastasis From Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:582-7.
19. Khurana VG, Mentis DH, O'Brien CJ, Hurst TL, Stevens GN, Packham NA. Parotid and neck metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1995;170:446-50.
20. Veness MJ. Treatment recommendations in patients diagnosed with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australasian Radiology*. 2005;49:365-76.
21. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, Breuninger H. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2008;9:713-20.
22. Palme CE, O'Brien CJ, Veness MJ, McNeil EB, Bron LP, Morgan GJ. Extent of parotid disease influences outcome in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:750-3.

23. Andruchow JL, Veness MJ, Morgan GJ, Gao K, Clifford A, Shannon KF, Poulsen M, Kenny E, Palme CE, Gullane P, Morris C, Mendenhall WM, Patel KN, Shah JP, O'Brien CJ. Implications for clinical staging of metastatic cutaneous squamous carcinoma of the head and neck based on a multicenter study of treatment outcomes. *Cancer* 2006;106:1078–83.
24. Lavaf A, Genden EM, Cesaretti JA, Packer S, Kao J. Adjuvant radiotherapy improves overall survival for patients with lymph node-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2008;112(3):535-43.
25. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:774-8.
26. Petrie A, Sabin C. *Medical statistics at a glance*. 3rd Edition. Wiley-Blackwell, 2009.
27. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th Edition. New York. Wiley - Blackwell; 2009.
28. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, Roenigk RK. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA*. 2005;294:681-90.
29. Nemecek SF, Linecker A, Czerny C, Imhof H, Krestan CR. Detection of cutaneous invasion by malignant head and neck tumors with MDCT. *European Journal of Radiology*. 2008;68(2):335-9.

SAŽETAK

Značenje kliničkog statusa glave i vrata u indikaciji, opsegu i ishodu kirurškog liječenja planocelularnog karcinoma kože glave i vrata

Andro Košec, Lucija Svetina

Planocelularni karcinom kože glave i vrata čini 20% nemelanomskih malignih tumora kože, no metastatska bolest je izvanredno rijetka. Gradus, sublokalizacija i veličina primarnog tumora određuju rizik metastaziranja u parotidnu regiju i vrat, o čemu ovisi tip i opseg kirurškog liječenja. Regionalnim metastazama najčešće su zahvaćeni parotida i limfni čvorovi vrata. Cilj studije je bila analiza značenja kliničkog i patohistološkog N statusa u novoj PN klasifikaciji na opseg, ishod liječenja i preživljenje nakon disekcije vrata u metastatskoj bolesti planocelularnog karcinoma kože glave i vrata. Ukupno 103 bolesnika je uključeno u longitudinalnu prospektivnu studiju. Iz te je skupine izdvojena kohorta od 24 pacijenta s regionalnim metastazama i praćena 10 godina nakon liječenja. Rezultati pokazuju povezanost kliničkog i patohistološkog statusa s preživljenjem. Pojava perineuralne invazije je značajan čimbenik prognoze. Pacijenti s metastazama u vratu ili parotidi i vratu imaju značajno lošije preživljenje od onih s bolešću ograničenom na parotidu. Regionalna metastatska bolest širi se iz parotide. U rizičnih je pacijenata indicirana elektivna disekcija vrata s parotidektomijom.

Ključne riječi: planocelularni karcinom kože glave, disekcija vrata, regionalne metastaze, parotidna regija, klinički status

SUMMARY

Significance of clinical stage, extent of surgery and outcome in cutaneous head and neck squamous cell carcinoma

Andro Košec, Lucija Svetina

Cutaneous squamous cell carcinomas (CSCC) make up 20 percent of non-melanoma malignant skin cancers. Although metastatic disease is rare, the grade, site and stage of the primary tumor determine the risk of parotid and cervical metastases and hence the type of treatment. In the head and neck, the parotid gland and the cervical nodes are at risk for involvement. The aim of this study was to analyze the influence of a new clinical staging system and pathologic findings on outcome after neck dissection for metastatic SCC. A total of 103 patients were included in this longitudinal prospective study, and a cohort of 24 patients with regional metastatic disease was analyzed in a 10-year follow up period. The results demonstrate that clinical and histological staging correlated with survival rate and that patients with metastatic SCC in both the parotid and neck have a worse prognosis than those with disease in the parotid gland alone. Regional metastatic disease spreads from the parotid gland and a selective neck dissection with parotidectomy is advised in high-risk patients.

Key words: head and neck cutaneous SCC, neck dissection, regional metastasis, parotid region, clinical staging

ŽIVOTOPISI AUTORA

Andro Košec je student šeste godine. Treći razred srednje škole je završio u SAD kao dobitnik stipendije Američke udruge nezavisnih privatnih škola. Dobitnik je Dekanove nagrade za najboljeg studenta četvrte godine i stipendije Sveučilišta za izvrsnost. Kao izvrstan student 2007. godine je sudjelovao na teret MZOŠ u radu kongresa ISABS o forenzičkoj genetici i molekularnoj antropologiji. Sudjelovao je kao predavač na Festivalu znanosti 2007. i 2008. godine. Završio je ljetnu školu transplantologije na Sveučilištu u Mansouri, Egipat 2008. Sudjelovao je na kongresu podvodne i hiperbarične medicine na Velom Lošinju 2009. Na trećoj godini studija je sudjelovao u radu fakultetskog Povjerenstva za E-obrazovanje, a na šestoj godini u radu fakultetskog Povjerenstva za dodjelu Dekanove nagrade. Demonstrator je na Katedrama za fiziologiju i imunologiju, patofiziologiju i internu medicinu s propedeutikom. Prosjek ocjena mu je 4,93. Govori engleski i njemački jezik, a služi se grčkim i latinskim. Područje interesa mu je znanstveni rad i kirurgija glave i vrata.

Lucija Svetina je studentica šeste godine. Dobitnica je Dekanove nagrade za najbolju studenticu treće godine i stipendije grada Zagreba za izvrsnost. Sudjelovala je na studentskom kongresu CROSS 2004. i 2005. godine. Kao izvrstan student 2007. godine je sudjelovala na teret MZOŠ u radu kongresa ISABS o forenzičkoj genetici i molekularnoj antropologiji. Završila je ljetnu školu transplantologije na Sveučilištu Mansoura, Egipat 2008. Sudjelovala je kao predavač na Festivalu znanosti 2007. i 2008. godine. Sudjelovala na kongresu podvodne i hiperbarične medicine na Velom Lošinju 2009. Uz obveze na fakultetu, radi i kao administratorica elektroničke baza podataka na Klinici za kardijalnu kirurgiju KBC Rebro. Demonstrator je na Katedrama za fiziologiju i imunologiju i patofiziologiju. Prosjek ocjena joj je 4,9. Govori engleski i njemački jezik. Područje interesa joj je znanstveni rad, neonatologija i kirurgija.