

# Osobitosti karcinoma jezika dijagnosticiranih u Kliničkom bolničkom centru Split u razdoblju od 2012. do 2017. godine

---

**Kurtović, Eli**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:659728>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**ELI KURTOVIĆ**

**OSOBITOSTI KARCINOMA JEZIKA DIJAGNOSTICIRANIH  
U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT U RAZDOBLJU  
OD 2012. DO 2017. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**Prof. dr. sc. Snježana Tomić**

**Split, srpanj 2020**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Karcinom jezika.....	2
1.1.1. Anatomija.....	2
1.1.2. Epidemiologija.....	5
1.1.3. Etiologija.....	6
1.1.4. Molekularna osnova nastanka karcinoma jezika.....	7
1.1.5. Premaligne lezije oralne sluznice.....	7
1.1.6. Histološka klasifikacija karcinoma jezika.....	9
1.1.7. Klinička slika.....	9
1.1.8. TNM klasifikacija tumora.....	11
1.2. Postavljanje dijagnoze raka jezika.....	12
1.2.1. Anamneza i klinički pregled.....	12
1.2.2. Dijagnostičke tehnike.....	12
1.2.3. Radiološka dijagnostika.....	14
1.3. Liječenje karcinoma jezika.....	14
1.3.1. Kirurško liječenje.....	15
1.3.2. Radioterapija.....	16
1.3.3. Praćenje bolesti.....	17
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>18</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE.....</b>	<b>20</b>
3.1. Organizacija studije.....	21
3.2. Ispitanici.....	21
3.3. Metode.....	21
3.4. Statistička obrada podataka.....	22
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>23</b>
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>41</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>45</b>

<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....</b>	<b>47</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>52</b>
<b>9. SUMMMARY.....</b>	<b>54</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>56</b>

## **POPIS KRATICA**

DNA- deoksiribonukleinska kiselina

HPV- humani papiloma virus

mRNA- glasnička ribonukleinska kiselina

TP53- tumor protein p53

CDKN2A- inhibitor kinaze ovisne o ciklinama 2A

NOTCH1- notch homolog 1

CASP8- kaspaza 8

PIK3CA- 3-kinazna katalitička podjedinica alfa fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat-3-kinaza

MLL2- histon-lizin N-metiltransferaza 2D

pRb- retinoblastomski protein

HIV- virus humane imunodeficijencije

CK AE1/AE3- citokeratin AE1/AE3

CK5/CK6- citokeratin 5/6

p63- protein 63

p53- protein 53

CT- računalna tomografija

PET- pozitronska emisijska tomografija

Gy- grej

*Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Snježani Tomić na nesebičnoj pomoći i predanom radu tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala mojoj obitelji koja mi je prenijela znanje i motivaciju u trenucima kada je bilo potrebno najviše strpljenja.*

*Posebno hvala Josipu koji je uvijek bio uz mene.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Karcinom jezika

Pojavnost karcinoma jezika u stalnom je porastu. Zahvaća oba spola i ubraja se među deset najčešćih tumora u Europi i SAD-u (1). Prosječna incidencija iznosi 10/100 000 stanovnika. U Europskoj uniji zabilježi se 66.650 novih slučajeva svake godine (2). Lokalizacija tumora je na pristupačnom mjestu, ali to nažalost nije garancija za postavljanje dijagnoze u ranoj fazi bolesti. Bolesnici najčešće dolaze s već razvijenim metastazama u regionalnim limfnim čvorovima.

U zapadnim zemljama karcinom usne šupljine najčešće se pojavljuje u obliku potkove i zahvaća jezik, dno usne šupljine, retromolarni trokut, gingivu donje čeljusti i bukalnu sluznicu. Na temelju podataka epidemioloških studija prekomjerna konzumacija alkohola i duhanskih proizvoda su dva glavna rizična čimbenika za nastanak karcinoma jezika. Prestankom uzimanja duhanskih proizvoda može se značajno smanjiti pojavnost tumora jezika. Stopa pojavnosti se prestankom pušenja smanjuje za 30 % u prvih 9 godina (3).

### 1.1.1. Anatomija

Probava započinje usnom šupljinom koja služi za prihvaćanje hrane, njeno usitnjavanje, mljevenje i miješanje s probavnim enzimima. Formirani zalogaj hrane gutanjem se prenosi kroz ždrijelo do želudca. Jezik se nalazi u usnoj šupljini i orofarinksu te je u cijelosti građen od mišića, a na površini je prekriven sluznicom.

Mišići jezika omogućuju veliku pokretljivost i na taj način jezik sudjeluje u žvakanju, oblikovanju zalogaja hrane, gutanju, sisanju i govoru. Obzirom na pokretljivost, na jeziku razlikujemo pokretni dio koji je slobodan te omogućuje mijenjanje položaja i nepokretni dio koji je pričvršćen za jezičnu kost, donju čeljust, stiloidni nastavak sljepočne kosti, nepce i ždrijelo. Prednje dvije trećine jezika čine trup jezika, *corpus linguae*. Stražnju trećinu jezika nazivamo *radix linguae* (slika 1.).

Prednje dvije trećine od stražnje trećine odvaja brazda u obliku slova V i naziva se *sulcus terminalis*. Jezik je građen od mišića i sluznice koja ga pokriva. Unutrašnji mišići jezika imaju određen smjer pružanja. U njih ubrajamo: longitudinalne superiorne i inferiorne mišiće, vertikalni i transverzalni mišić jezika. Njihova zadaća je da mijenjaju oblik jezika. Vanjski mišići jezika su: mišić *styloglossus*, mišić *hyoglossus* i mišić *genioglossus*. Kontrakcijom mišića *styloglossusa* jezik se pozicionira gore i natrag, a kontrakcijom mišića *hyoglossusa* jezik



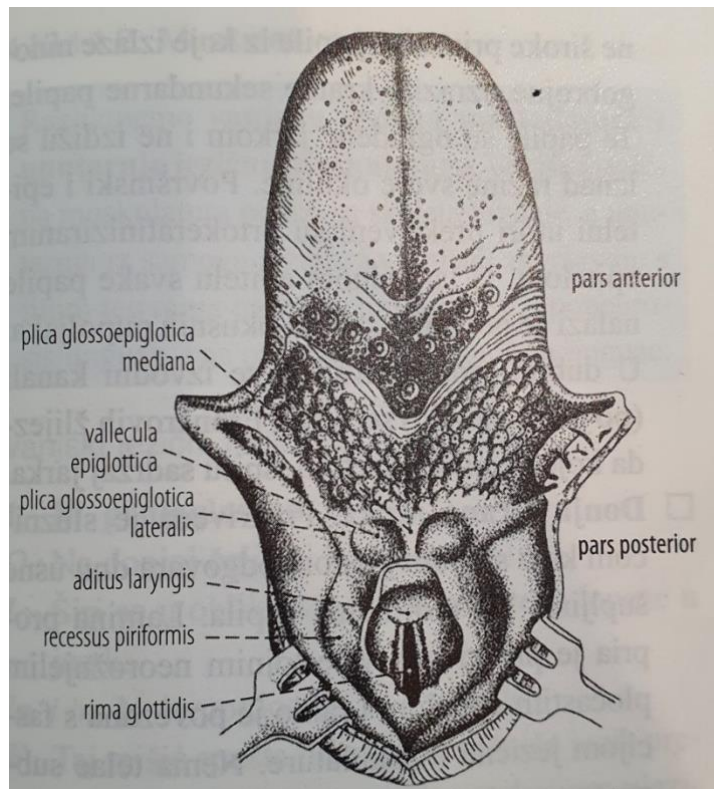
se usmjerava prema dolje. Mišić *genioglossus* važan je za osiguravanje normalnog položaja jezika. vlakna ovog mišića završavaju u dijelu korijena jezika i svojom kontrakcijom povlače korijen jezika prema naprijed. Na taj način omogućen je nesmetani prolazak zraka kroz ždrijelo.

Površina jezika prekrivena je mnogoslojnim pločastim epitelom kao i ostatak usne šupljine. U epitelu sluznice jezika smješteni su receptori za okus. Sluznica dorzuma jezika je baršunastog izgleda zbog brojnih jezičnih papila. Postoje četiri vrste jezičnih papila. *Papillae vallatae*, odnosno opšancane papile, najveće su i ima ih desetak. Smještene su ispred terminalne brazde i okružene su bedemom okolne sluznice u kojem su smješteni okusni pupoljci. *Papillae foliatae* ili listaste papile nalaze se u stražnjem dijelu bočnih rubova jezika. *Papillae fungiformes* ili gljivaste papile nalaze se na dorzumu jezika. Površinski epitel im nije orožen pa kroz njega prosijavaju krvne žile. *Papillae filiformes* ili končaste papile su najmanje, ali najbrojnije. Vrh papile je orožen i bijelo obložen. Končaste papile jedine nemaju okusne pupoljke (4).

Donja strana jezika prekrivena je sluznicom koja svojom građom odgovara dnu usne šupljine i ne sadržava papile. Višeslojni pločasti neorožnjelni epitel prekriva laminu propriju koja je povezana s fascijom jezične muskulature (5).

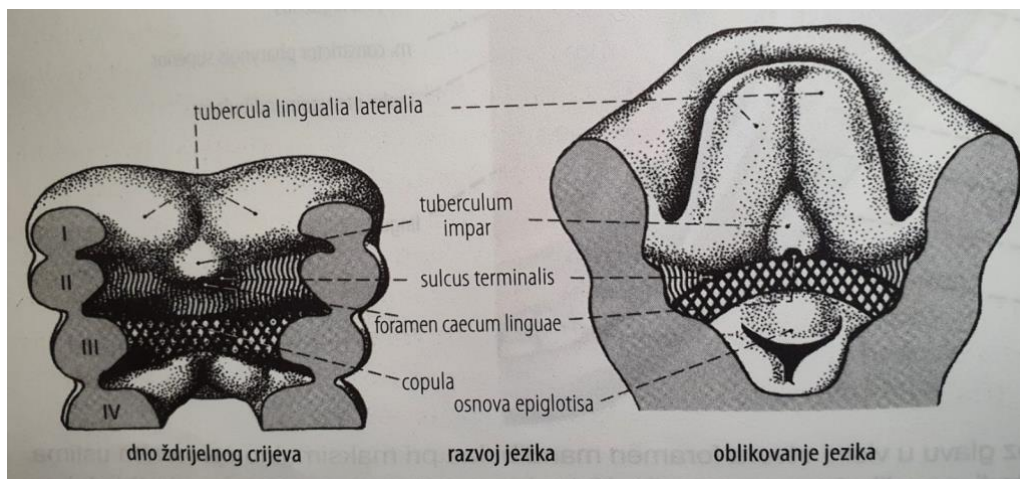
Sluznica korijena jezika sadržava limfatično tkivo koje formira limfne čvoriće. Sveukupno limfatično tkivo tvori jezičnu tonzilu koja sa ostalim tonzilama čini Waldeyerov limfatični prsten.

Sve mišiće jezika motorno inervira *nervus hypoglossus*, dok okusne pupoljke u epitelu gljivastih papila inervira *chorda tympani* koja u jezik dopijeva putem *nervusa lingualisa*. Okusne pupoljke u epitelu opšancanih i listastih papila inervira *nervus glossopharyngeus*, a okusne pupoljke na sluznici korijena jezika inervira *nervus laryngeus superior*, ogranak *nervusa vagusa*. Sluznicu donje površine i dorzuma jezika osjetilno inervira *nervus lingualis*, sluznicu korijena jezika osjetilno inervira *nervus glossopharyngeus*, dok manji dio sluznice korijena jezika iznad epiglotisa osjetilno inervira *nervus laryngeus superior*. Jezik i sublingvalno područje primaju arterijsku opskrbu od ogranaka arterije *lingualis* koja je druga po redu prednja kolateralna grana arterije *carotis externe* (4).



*Slika 1. Anatomija jezika (5)*

Embriološki razvoj jezika započinje u četvrtom tjednu gestacije. Prvi ždrijelni luk zaslužan je za razvijanje derivata jezika. Iz njega nastaju dvije lateralne kvržice i jedna medijalna kvržica. Medijalna kvržica poznata je pod nazivom *tuberculum impar*. Dvije lateralne kvržice prerastu *tuberculum impar* te se spajaju tvoreći na taj način prednje dvije trećine jezika. Dijelovi drugog, trećeg i četvrtog ždrijelnog luka formiraju bazu jezika (slika 2.). Intrizična muskulatura jezika potječe iz okcipitalnih somita koji tvore mioblaste (6).



*Slika 2. Vetralni djelovi ždrijelnih lukova prikazani od gore pokazuju embriološki razvoj jezika (5)*

### **1.1.2. Epidemiologija**

Godišnje se u svijetu dijagnosticira oko 400 000 karcinoma usne šupljine. U 2018. godini broj oboljelih iznosio je 51 540 u SAD-u, što predstavlja 3-5% svih malignih tumora. Od karcinoma jezika u 2018.-oj godini umrlo je 2510 oboljelih, 1750 muškaraca i 760 žena. Tumor jezika češći je muškaraca u odnosu na žene i to u omjeru 3:1.

Incidencija tumora raste s godinama, posebice nakon pedesete godine. Bolesnici s tumorom jezika najčešće imaju između 50 i 70 godina života (6). Srednja dob u kojoj se javlja je 62. godina života. Kod muškaraca je to osmi po pojavnosti zloćudni tumor, dok kod žena ne spada među prvih deset najčešćih malignih tumora (7).

Velika je razlika u pojavnosti karcinoma jezika u različitim geografskim regijama. Najveća incidencija ovog tumora je u Aziji i smatra se da je uzrok izlaganje rizičnim faktorima kao što su žvakanje lišća betela i šmrkanje duhana. U SAD-u pojava tumora je visoka u muškaraca koji konzumiraju alkohol u kombinaciji s ušmrkavanjem duhana (8).

### 1.1.3. Etiologija

Karcinom jezika češći je u muškaraca i usko je povezan s konzumiranjem duhanskih proizvoda i alkohola. Pušenje cigareta, cigara, lula, žvakanje i ušmrkavanje duhana spadaju u glavne rizične faktore za sve tumore glave i vrata. Alkohol ima manji kancerogeni potencijal od duhana, ali istodobno uzimanje alkohola i duhana ima sinergističko djelovanje. Takvi bolesnici imaju 15 puta veći rizik za razvoj karcinoma jezika.

Duhan sadržava mnogo kancerogenih molekula, posebice policiklične ugljikovodike i nitrosamine koji uzrokuju mutaciju gena p53. Mutacija p53 tumor supresorskog gena češća je u pušača u odnosu na nepušače. Potiče nekontroliranu diobu stanice, blokira apoptozu i omogućava akumulaciju mutacija većeg broja gena, što je najvjerojatniji molekularni mehanizam nastanka ovog tipa tumora (9). Žvakanje lišća betela i areka oraščića koji su vrlo rašireni u jugoistočnoj Aziji, spada u rizične faktore za razvoj karcinoma jezika (10). Arekolin, alkaloid prisutan u areka oraščićima, uzrokuje staničnu smrt, apoptozu i poremećaj regulacije staničnog ciklusa stanica pločastog epitela i na taj način potiče nastanak karcinoma usne šupljine (11).

Neodgovarajuća prehrana i stanja povezana s manjkom pojedinih vitamina u uskoj su vezi s nastankom tumora kako jezika tako i cijele usne šupljine. Primjerice, kod kronične sideropenične anemije u sklopu Plummer-Vinsonovog sindroma kojeg prate disfagija, glositis i atrofija sluznice, povećana je incidencija karcinoma jezika. Neke epidemiološke studije su pokazale da uzimanje vitamina A, beta karotena i alfa – tokoferola može smanjiti rizik nastajanja karcinoma jezika (6).

Ostali faktori poput slabe oralne higijene, izloženost drvenoj prašini i konzumiranje crvenog mesa opisani su kao rizični faktori za nastanak karcinoma jezika (3). Pacijenti s pozitivnom obiteljskom anamnezom ili s određenim sindromima poput *Xeroderme pigmentosum*, Fanconijeve anemije i kongenitalne diskeratoze mogu biti zahvaćeni tumorom u mlađoj životnoj dobi (6).

*Dyskeratosis congenita* karakterizirana je leukoplakijom, kožnim pigmentacijama i distrofijom noktiju. *Xeroderma pigmentosum* je autosomno recesivni genetski poremećaj popravljanja deoksiribonukleinske kiseline (DNA) koji karakterizira fotosenzibilnost, promjene pigmenta, prerano starenje kože i razvoj multiplih malignih tumora. Značajan broj oboljelih od *Xeroderme pigmentosum* imaju neoplazme usne šupljine. Karcinom prednje trećine jezika javlja se osobito kod mladih bolesnika sa ovom bolešću (12). Ovaj podatak nam ukazuje na važnost provođenja redovitih kliničkih pregleda usne šupljine od rane životne dobi kod osoba s ovom bolešću.

U SAD-u je u posljednje vrijeme sve veća učestalost raka orofarinksa uslijed infekcije humanim papiloma virusom (HPV) visokog rizika, osobito među mladim muškarcima bijele rase. Zanimljivo je da je trogodišnje preživljavanje HPV vezanih karcinoma značajno bolje u odnosu na HPV nevezani karcinom pločastih stanica (82,4% nasuprot 57,1%). Prognoza je povoljnija i ukoliko je primjenom metode imunohistokemije tumor p16 pozitivan, bez obzira na HPV status (13).

#### **1.1.4. Molekularna osnova nastanka karcinoma jezika**

U nastanku karcinoma jezika sudjeluju specifični geni, epigenetička zbivanja i promjene unutarstaničnih signalnih puteva. Duhanski dim sadržava mutagene koji aktiviraju receptor epidermalnog faktora rasta. Ciklin- D1 je često pretjerano izražen kod tumora glave i vrata.

Promjene koje su rano prisutne u nastanku karcinoma jezika su i delecije kromosoma 3p i 9p. Delecije kromosoma 13q, 17p i 18q javljaju se u kasnijim fazama nastanka tumora. Bolesnici kojima tumori sadržavaju HPV glasničku ribonukleinsku kiselinu (mRNA) imaju značajno nižu stopu delecije kromosoma 3p, 9p i 17p (14).

U posljednjih dvadeset godina primijećen je porast broja karcinoma usne šupljine u mlađih osoba i žena. Najčešće mutirani geni u karcinomima usne šupljine su su: p53, CDKN2A, NOTCH1, CASP8, PIK3CA i MLL2 (16). Mutacija p53 gena se najčešće nalazi u mlađih, HPV pozitivnih pacijenata. Virusom inficirane stanice izlučuju proteine E6 i E7 koji mijenjaju funkciju gena prigušivača tumora p53 i pRb i na taj način potiču diobu stanice i blokiraju apoptozu (17).

#### **1.1.5. Premaligne lezije oralne sluznice**

Oralne premaligne lezije, prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije definiraju se kao „morfološki promijenjeno tkivo u kojem se maligna transformacija pojavljuje s mnogo većom vjerovatnošću nego u naizgled nepromijenjenoj oralnoj sluznici kontralateralne strane.“.

Tu spadaju :

Leukoplakija

Eritroplakia

Leukoplakia candidomycetica

Lichen planus i erosivus i

Cheilitis angularis

Epitelna displazija ili diskeratoza je poremećaj keratinizacije koji započinje prekomjernom diobom i poremećajem sazrijevanja stanica u bazalnom sloju. Nezrele displastične epitelne stanice imaju promijenjen oblik, veličinu stanice, nepravilne jezge, povećan omjer jezgre i citoplazme i mitotsku aktivnost u višim slojevima epitela.

Leukoplakija se očituje kao bijela mrlja koja se ne može ukloniti struganjem. Učestalija je u muškaraca. Leukoplakiju mogu prouzrokovati lokalne kronične iritacije, kao što su destruirani zubi, tvrde zubne naslage i neprikladni protetički nadomjesci. Alkohol, duhan i začini spadaju u kemijske iritanse koji mogu prouzrokovati nastanak leukoplakije. Sistemni su uzroci leukoplakije nedostatak vitamina A i B-kompleksa, hiperkolesterolemija, nagli pad lučenja ženskih spolnih hormona i sideropenična disfagija. Vlasasta je leukoplakija poseban oblik leukoplakije koji se nalazi u HIV pozitivnih bolesnika, a lokalizirana je na rubovima i vršku jezika. Uzrokuje je infekcija Epstein-Barrovim virusom.

Eritroplakija označava crvenu leziju koja se najčešće razvija u genitalnoj regiji, a mnogo rjeđe na oralnoj sluznici, ali ima najveći rizik prijelaza u karcinom.

Kandidijalna leukoplakija klinički je intenzivno bijele boje koja se ne može odstraniti struganjem. Epitelne displazije uzrokovane candidom *Albicans* imaju visok rizik maligne pretvorbe (18).

Oralni lihen ruber spada u autoimune mukokutane bolesti u sklopu koje T limfociti infiltriraju i razaraju bazalni sloj epitela uzrokujući erozije, strije i ulcere (19). Erozivni i atrofični oblik lihena pokazuju veliki maligni potencijal. Jezik spada u visoko rizičnu lokalizaciju za maligni potencijal oralnog lihena.

Aktinički heilitis predstavlja premalignu leziju koja se često pojavljuje u osoba koje su prekomjerno izložene ultra ljubičastom zračenju (zemljoradnici, ribari, mornari). Zahvaća donju usnu, a klinički se manifestira kao krustozna i keratotična lezija (18).

### **1.1.6. Histološka klasifikacija karcinoma jezika**

Preko 90% karcinoma jezika su planocelularni karcinomi. Svjetska zdravstvena organizacija klasificirala je planocelularne karcinome u nekoliko histoloških podtipova:

Konvencionalni

Verukozni

Papilarni

Akantolitički

Adenoskvamozni

Vretenastih stanica

Bazalni

Kunikularni

Limfoepitelni

Sarkomatoidni

Svaki od navedenih podtipova planocelularnog karcinoma može se razviti u bilo kojem dijelu glave i vrata i ima jedinstvenu histološku sliku na temelju koje se postavlja dijagnoza. Svi histološki tipovi karcinoma jezika liječe se na isti način, ovisno o kliničkom stadiju bolesti.

Dubina invazije tumora, stupanj diferencijacije, histološki tip tumora, status resekcijskih rubova, način invazije, perineuralna i vaskularna invazija, zahvaćenost limfnih čvorova, veličina najvećeg metastatskog depotiza u limfnom čvoru i proširenost tumora izvan kapsule limfnog čvora, važni su prognostički pokazatelji u svim malignim tumorima glave i vrata, pa i u karcinomima jezika (6).

Imunohistokemijsko ispitivanje može biti korisno u slabo diferenciranim tumorima, poglavito sarkomatoidnim karcinomima. Planocelularni karcinomi jezika su imunohistokemijski pozitivni na CK AE1/AE3, CK5/CK6 i p63 (20).

### **1.1.7. Klinička slika**

Karcinom jezika najčešće uzrokuje simptome koji su povezani sa simptomima gornjeg aerodigestivnog trakta poput promjena u govoru, gutanju, sluhu i disanju. Prekancerozne lezije često prethode nastanku karcinoma.

Ranica koja ne cijeli najčešći je rani znak bolesti. Pacijenti se često tuže na osjećaj nelagode i boli. Otežan govor može biti prouzročen tumorom koji je zahvatio mišić jezika. Ako je tumor lokaliziran na rubu jezika, jezik pri ispužanju skreće u zdravu stranu.

Karcinom jezika makroskopski se može očitovati kao ravna, uzdignuta, egzofitična ili ulcerirana promjena. U početku može biti bez simptoma, a s vremenom se oboljeli mogu žaliti na poteškoće u žvakanju i ograničene pokrete jezika.

Rastom karcinoma pojavljuju se dodatni simptomi koji uključuju krvarenje, paresteziju, pokretnost zuba (kada tumor infiltrira kost), te širenje u okolna meka tkiva (21). U uznapredovaloj fazi karcinomi najčešće imaju izgled dubokog vrieda neravne, čvrste površine, uzdignutih rubova (slika 3.) ili egzofične promjene koja može biti ulcerirana. Rjeđe se prezentiraju kao ravna, infiltrativna i čvrsta promjena. Kod jedne trećine bolesnika prvi je znak oteklina na vratu, zbog metastaza u limfne čvorove (22).



*Slika 3. Karcinom jezika (6)*

Karcinom jezika ima najveću sklonost od svih ostalih oralnih tumora za metastaziranje u regionalne limfne čvorove vrata. (23).



### 1.1.8. TNM klasifikacija tumora

TNM klasifikacija temelji se na najučinkovitijoj procjeni opsega bolesti prije samog liječenja. Prognoza bolesti najviše ovisi o stadiju bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze. Preživljenje pacijenata u prvom stadiju bolesti iznosi preko 80 %. Za pacijente sa lokalnim širenjem bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze koji spadaju u treći i četvrti stadij stopa preživljenja iznosi ispod 40 %. Najčešće su bolesnici s karcinomima glave i vrata u trenutku postavljanja je dijagnoze u trećem i četvrtom stadiju (6).

TNM klasifikacija karcinoma usne šupljine:

**T** – primarni tumor

**Tis** – *carcinoma in situ*

**T1** – tumor veličine do 2 cm

**T2** – tumor veličine 2,1 – 4 cm

**T3** – tumor veći od 4 cm

**T4** – tumor infiltrira kost, duboku muskulaturu jezika, maksilarni sinus, kožu, bazu lubanje, a. carotis int., pterigoidne mišiće ili nastavke

**N** – regionalni limfni čvorovi

**N0** – nema regionalnih metastaza

**N1** – metastaza u jednom homolateralnom limfnom čvoru do uključivo 3 cm promjera

**N2 : N2a** – metastaza u jednom homolateralnom limfnom čvoru veća od 3 cm, manja od 6 cm u promjeru

**N2b** – metastaze u više homolateralnih limfnih čvorova do uključivo 6 cm u promjeru

**N2c** – metastaze u bilateralnim i kontralateralnim limfnim čvorovima do uključivo 6 cm u promjeru

**N3** – metastaza u limfnom čvoru veća od 6 cm u promjeru

**M** – udaljene metastaze

**M0** – nema udaljenih metastaza

**M1** – prisutne udaljene metastaze

**S** – stadij bolesti

Stadij **0** – Tis

Stadij **1** – T1 N0

Stadij **2** – T2 N0

Stadij **3** – T3 N0 ili T1-3 N1

Stadij **4** – T4 i/ili N2-3 i/ili M1

## **1.2. Postavljanje dijagnoze raka jezika**

### **1.2.1. Anamneza i klinički pregled**

Iscrpna anamneza i klinički pregled najvažniji su za postavljanje dijagnoze, a kod uzimanja anamneze moramo obratiti pozornost na životne navike pacijenata, posebno na pušenje ili uzimanje alkohola, koji pogoduju nastanku karcinoma jezika.

Pri kliničkom pregledu treba pažljivo pregledati cijelu oralnu sluznicu. U ranoj fazi bolesti mogu se naći promjene na sluznici koje odgovaraju premalignim lezijama. Pri uzimanju anamneze moramo obratiti pozornost na simptome kao što su bol jezika, ranica koja ne cijeli, osjećaj pečenja u ustima i problemi u govoru. Pregled glave i vrata uključuje inspekciju, palpaciju, otoskopski pregled, indirektnu laringoskopiju i po mogućnosti nazofaringolaringoskopiju. U obradu treba uključiti i neurološki pregled kranijalnih živaca (6).

### **1.2.2. Dijagnostičke tehnike**

Posljednjih godina pojavilo se nekoliko dodatnih metoda kojima se olakšava otkrivanje oralnih premalignih i malignih lezija, no incizijska biopsija ostaje zlatni standard za postavljanje dijagnoze (25). Pristupačne lezije mogu biti biopsirane u u ambulantnim uvjetima

(6). Nekim pacijentima je potrebna biopsija pod općom anestezijom za pristup posteriorno smještenih lezija (3).

Biopsijski se uzorak (incizijska punch biopsija) uzima se na granici zdravog i bolesnog tkiva. Biopsira se uzorak u veličini 2-8 mm u dubini od 1 mm. Uzorak se stavlja u 10% neutralni puferirani formalin i upućuje na pathistološku analizu (18). Punch biopsije se rade uz pomoć instrumenta (slika 4.) koji izrezuje cilindar tkiva promjera od 2-8 mm. Prilikom uzorkovanja treba biti pažljiv, kako bi se izbjeglo oštećenje tkiva koje otežava patohistološku analizu (26).

Danas se u svakodnevnoj praksi stomatologa koriste nove dijagnostičke tehnike kao što su tkivna fluorescencija, bojenje vitalnog tkiva i citološke četkice. Tkivna fluorescencija je višenamjenski uređaj koristan u procjeni rubova lezije u bolesnika s oralnim malignomima. Bojenje vitalnog tkiva koristi metodu toluidinskog testa (27). Toluidinska plava boja ima jak afinitet prema stanicama u diobi. Provodi se na slijedeći način: štapićem koji na sebi sadžava vaticu premaže se lezija 1%-tnom otopinom octene kiseline, zatim 1%-tnom otopinom toluidinske boje i na kraju se ponovi postupak premazivanja 1%-tnom otopinom octene kiseline. Ako je prisutna promjena obojena plavom bojom test se smatra pozitivnim (18). Postoje i specijalne citološke četkice koje skupljaju transepitelne stanične uzorke za procjenu displastičnih promjena.



*Slika 4. Instrument za izvođenje Punch biopsije (6)*

Aspiracijska biopsija tankom iglom koristan je dijagnostički postupak koji služi u u procjeni postojanja metastaza u cervikalnim limfnim čvorovima. Iglom se višestruko prolazi kroz leziju i istovremeno usisava sadržaj. Ova tehnika ima lažno negativnu stopu od 7 % (6).

### 1.2.3. Radiološka dijagnostika

Kompjuterizirana tomografija (*CT*) spada u najpouzdaniju dijagnostičku radiološku pretragu u procjeni proširenosti tumora jezika. Pomaže u definiranju stupnja bolesti i opsega zahvaćenosti limfnih čvorova. Pruža visoko prostorno razlučivanje između mišićnih, masnih struktura i kosti (6).

Magnetska rezonanca pruža informacije o veličini, lokaciji i opsegu tumora u okolnom mekom tkivu. Kod detekcije infiltracije tumora u kosti *CT* karakterizira niska osjetljivost (65%), a visoka specifičnost 90% (28). *PET CT* slikovni prikaz korišten je kod primarnih i rekurirajućih tumora glave i vrata, kako bi se isključila diseminacija bolesti, ali se ne bi trebao koristiti za postavljanje dijagnoze i procjenu proširenosti bolesti u bolesnika ranim stadijem tumora usne šupljine (6).

### 1.3. Liječenje karcinoma jezika

U donošenju odluke o načinu liječenja bolesnika s karcinomom jezika najvažniji je klinički stadij bolesti.

Stadij 0 : karcinom in situ, nema pozitivnih regionalnih limfnih čvorova i metastaza. Liječenje je kirurško.

Stadij 1 : karcinom je manji od 2 cm promjera i nema metastaza. Liječenje obuhvaća kirurško liječenje i/ili radioterapiju. Operacija je zlatni standarda i cilj joj je odstraniti tumor u cijelosti. Adjuvantna se radioterapija primjenjuje u slučaju nepotpunog kirurškog odstranjenja tumora (pozitivni reseksijski rubovi).

Stadij 2: karcinom je veći od 2 cm, ali manji od 4 cm u promjeru i/ili sa zahvaćanjem jednog limfnog čvora. Može se primijeniti kirurško liječenje ili radioterapija. Radioterapija se preferira kod T2 lezija s minimalnom infiltracijom. Intenzitet radioterapije moduliran je na način kako bi se umanjilo oštećenje okolnog tkiva i drugih anatomskih struktura. Propisana doza ovisi o veličini tumora. Za bolest u ranoj fazi koriste se doze od 66-74 Gy (29).

Stadij 3: karcinom je veći od 4 cm u promjeru i/ili zahvaća više od jednog limfnog čvora. Kirurško odstranjenje u kombinaciji s radioterapijom predstavlja izbor liječenja. Kemoterapija je prikladna kod lezija u kojima kirurški pristup nije učinkovit (neoadjuvantno liječenje), a kombinira se s radioterapijom. Za razliku od kirurškog liječenja i radioterapije ima sistemski učinak. Cisplatin, karboplatin, fluorouracil i cetuksimab predstavljaju osnovne lijekove koji se koriste u kemoterapijskim protokolima. Kemoterapija se može koristiti u kombinaciji s radioterapijom istovremeno (konkomitantno) ili prije radioterapije. Kemoterapija koja se provodi prije radioterapije smanjuje primarni tumor i služi za pripremu radioterapije ili operativnog zahvata (30).

Stadij 4: Karcinom infiltrira okolne anatomske strukture, mestatski depozit u limfnom čvoru veći od 6 cm, proboj kapsule limfnog čvora i infiltracija okolnog tkiva te postojanje udaljenih metastaza. Kirurški pristup ovisi o veličini i mjestu lezije, nakon čega slijedi postoperativna radioterapija. Iako je operacija u ovom stadiju za pacijenta mutilirajuća, minimalno invazivni postupci i kirurške tehnike rekonstrukcije poboljšani su posljednjih godina. Palijativna terapija zračenjem ili kemoterapija koriste se u bolesnika s metastatskom bolešću (31).

### **1.3.1. Kirurško liječenje**

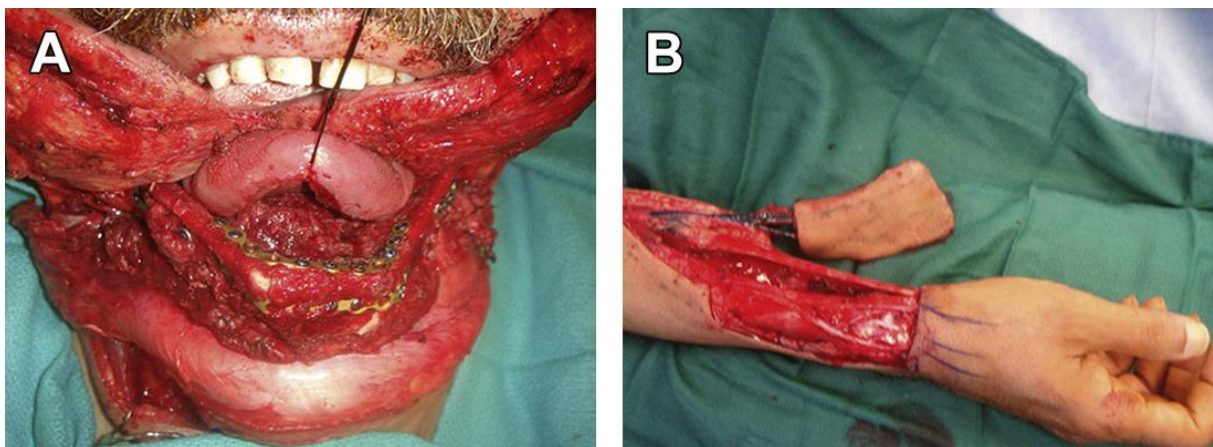
Odabir najboljeg terapijskog pristupa ovisi o lokaciji karcinoma jezika. Kod najranijih stadija tumora kirurški pristup je jednako učinkovit kao i radioterapija. Rekonstrukcija nakon kirurgije izrazito je kompleksna jer kirurška procedura ima važan utjecaj na funkcije govora i gutanja.

Ako su regionalni limfni čvorovi pozitivni, potrebno ih je odstraniti. Biopsija limfnog čvora čuvara nova je opcija za identifikaciju okultnih cervikalnih metastaza u pacijenata sa T1 ili T2 stadijem bolesti. Pacijenti kod kojih je potvrđeno prisutnost metastaza u limfnom čvoru čuvaru moraju biti podvrgnuti kompletnoj disekciji limfnih čvorova vrata (6).

Transoralni pristup se obično koristi za premaligne lezije i male, površne tumore. Invazivniji pristup postaje nužan za posteriorno smještene tumore ili ako rezultiraju ograničenjem pokreta zbog trizmusa. Paramedijalna mandibulotomija se koristi za veće posteriorno smještene tumore jezika. Za pristup maksili koriste se rezovi kroz gornji režanj jagodice i obraza (3).

Krajnji je cilj kirušskog liječenja vraćanje funkcije i izgleda koji se postižu odgovarajućim rekonstruktivnim tehnikama. Jedna od opcija je presađivanje tkiva koje posjeduje potrebnu mikrovaskulaturu. Na primjer, kod pacijenata sa oštećenjima mekog tkiva jezika, dna usne šupljine i retromoralnog trokuta, korištenje radijalnog reznja pokazuje odlične rezultate.

Slobodni reznjevi se također koriste kod rekonstrukcije kostiju. Fibularni slobodni reznj trenutno je najkorišteniji pri rekonstrukciji defekata uzrokovanim segmentalnom mandibulektomijom (slika 5.). Ostali mikrovaskularni reznjevi koji se često koriste su radijalni osteokutani reznj, reznj ilijačne kosti i reznj skapule. Istraživanja su dokazala pouzdanost i nizak morbiditet pri korištenju mikrovaskularnih slobodnih reznjeva. Mogućnost da se rekonstruiraju veliki kirurški defekti znatno je poboljšala ishode onkoloških pacijenata koji imaju lokalno uznapredovale tumore (3).



*Slika 5. A) Fibularni slobodni reznj; B) radijalni slobodni reznj (3)*

### **1.3.2. Radioterapija**

Terapija zračenjem u svrhu liječenja karcinoma jezika može se primjeniti u obliku teleradioterapije ili samog intersticijalnog implantata (32). Mali površinski tumori mogu se uspješno liječiti korištenjem različitih radioaktivnih lokalnih implantata (33). Veće lezije često se tretiraju teleradioterapijom koja u polje zračenja uključuje i regionalne limfne čvorove čak i

ako nisu klinički zahvaćeni. Potencijalne komplikacije uključuju suhoću usta, fibrozu tkiva, trizmus, nekrozu kosti, hipotirozu i otežano gutanje. Kirurško liječenje karcinoma usne šupljine često dovodi do manje stope smrtnosti, dok radiološko liječenje daje uspješnije rezultate u regijama nazofarinksa, orofarinksa i larinksa (6).

Pozitivni kirurški resekcijski rubovi, veći broj pozitivnih limfnih čvorova, ekstrakapsularna proširenost, limfovaskularna invazija, perineuralno širenje i veća debljina tumora/dubina invazije su indikacije za postoperativnu radioterapiju (6). Radioterapija predstavlja tradicionalni način postoperativnog liječenja. Doze od 66 do 70 Gy rezultiraju dobrom lokoregionalnom kontrolom bolesti. Dva klinička ispitivanja pokazala su da primjena kemoterapije cisplatinom istodobno s postoperativnom radioterapijom poboljšava lokoregionalnu kontrolu i preživljavanje (u odnosu na samu radioterapiju) u bolesnika s karcinomom glave i vrata s ekstrakapsularim širenjem (34).

### **1.3.3. Praćenje bolesti**

Pacijenti s tumorom jezika imaju visok rizik lokoregionalnih recidiva i novih primarnih karcinoma. Vjerovatnost za nastanak novog tumora iznosi 4-7% godišnje, sa smanjenjem stope preživljavanja sa pojavom svakog novog tumora u području glave i vrata, zbog čega je važno redovito i pažljivo kliničko praćenje ovih bolesnika (35). Iznimno je važno da bolesnici prestanu pušiti i konzumirati alkohol (3). Praćenje obuhvaća kontrolne preglede svakih 1 do 3 mjeseca tijekom prve godine, svakih 2 do 6 mjeseci tijekom druge godine, svakih 4 do 8 mjeseci tijekom treće godine i jednom godišnje nakon pet godina od postavljanja dijagnoze (6).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**



Ciljevi su istraživanja na bioptičkim i operativnim uzorcima karcinoma jezika:

1. analizirati raspodjelu po epidemiološkim (spol, dob) i histološkim (veličina tumora, histološki podtip, stupanj diferencijacije, zahvaćenost limfnih čvorova) osobitostima tumora
2. utvrditi ima li razlike u histološkom tipu i stupnju diferencijacije, s obzirom na spol i dob
3. utvrditi ima li razlike u veličini tumora i zahvaćenosti limfnih čvorova s obzirom na dob i spolu ispitanika u operativnim uzorcima

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. Pojavnost karcinoma jezika je veća u žena nego u muškaraca.
2. Većina karcinoma jezika pripada skupini srednje diferenciranih, planocelularnih karcinoma uobičajenog histološkog podtipa.
3. Prosječna je veličina karcinoma jezika veća u muškaraca u odnosu na žene i u starijoj dobnjoj populaciji u odnosu na mlađu populaciju.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Organizacija studije**

Studija je retrospektivnog tipa. Istraživanje je prema ustroju kvalitativno, dok je po intervenciji i obradi podataka deskriptivnog tipa.

Istraživanje je provedeno u razdoblju od 01.10.2019. do 30.05.2020. godine.

Nakon pretraživanja literature i dobivanja odobrenja za provođenje istraživanja pretražena je elektronska arhiva Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju. Izdvojili smo patohistološke nalaze svih bolesnika s dijagnozom karcinoma jezika u šestogodišnjem razdoblju od 01. siječnja 2012. do 31. prosinca 2017. Podaci iz patohistoloških izvješća dobivenih pretraživanjem arhive (dob, spol, histološki tip tumora, stupanj diferencijacije, tip uzorka, a kod operativnih uzoraka i veličina tumora te nalaz metastaza u limfnim čvorovima) uneseni su u Excel tablicu.

Podaci su zatim statistički obrađeni, a dobiveni rezultati uspoređeni s rezultatima sličnih istraživanja u literaturi.

### **3.2. Ispitanici**

U studiju su uključeni svi patohistološki nalazi uzoraka bolesnika kojima je karcinom jezika susljedno dijagnosticiran na Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split u razdoblju od 01.siječnja 2012. do 31.prosinca 2017. godine, a uzorci su uzimani na Klinici za bolesti uha, grla i nosa ili na Odjelu za maksilofacijalnu kirurgiju KBC Split.

### **3.3. Metode**

Iz elektronske arhive Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju prikupljeni su patohistološki nalazi bolesnika kojima je karcinom jezika dijagnosticiran od 1. siječnja. 2012. godine do 31. prosinca 2017. godine. Elektronska je arhiva pretraživana preko šifre za karcinom jezika (C02) iz šifrnika Međunarodne klasifikacije bolesti. Iz patohistoloških izvješća uzeti su podaci o spolu i dobi bolesnika, veličini tumora, histološkom tipu, stupnju diferencijacije, a u bolesnika koji su operirani u KBC Split, uključeni su i podaci o veličini tumora i statusu limfnih čvorova.

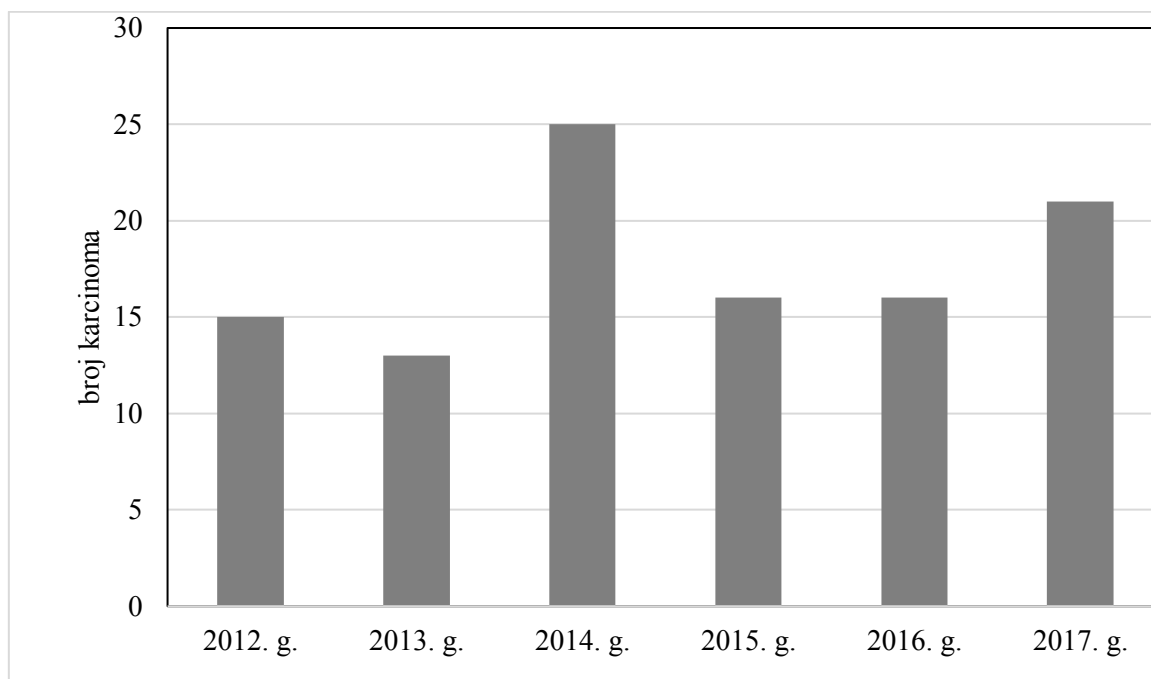
Histološki tip i stupanj diferencijacije karcinoma jezika određeni su prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije.

### **3.4. Statistička obrada podataka**

Pri statističkoj obradi podataka korišten je računalni program STATISTICA 13. U prikazu rezultata korištene su sljedeće kategorijalne varijable: frekvencije bolesnika s obzirom na godinu uzorkovanja, spol i dob; frekvencije karcinoma prema histološkom tipu i gradusu te frekvencije karcinoma s obzirom na zahvaćenost limfnih čvorova i veličini tumora. Podaci su prikazani histogramima prema odgovarajućim frekvencijama. U analizi podataka su primijenjeni hi-kvadrat testovi kako bi se testirale razlike u pojavnosti karcinoma s obzirom na relevantne nezavisne varijable – spol, dob, histološki tip i gradus, zahvaćenost limfnih čvorova i veličini tumora. U svim analizama korištena je razina značajnosti  $P < 0.05$ .

#### **4. RESULTATI**

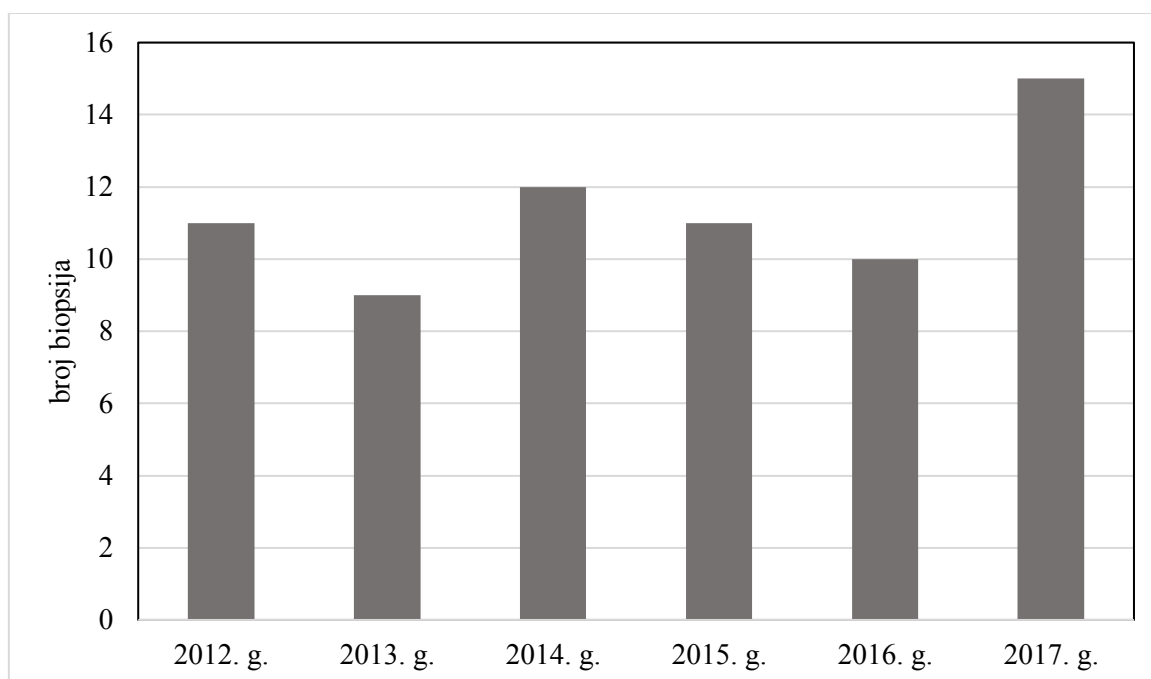
U šestogodišnjem razdoblju od 01.01. 2012. do 31.12. 2017. godine u Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split u 106 bolesnika dijagnosticiran je karcinom jezika. U 2014. godini dijagnosticiran je najveći (n=25), a u 2013. godini najmanji (n=13) broj karcinoma jezika. (Slika 6.)



Slika 6. Raspodjela broja karcinoma prema godinama

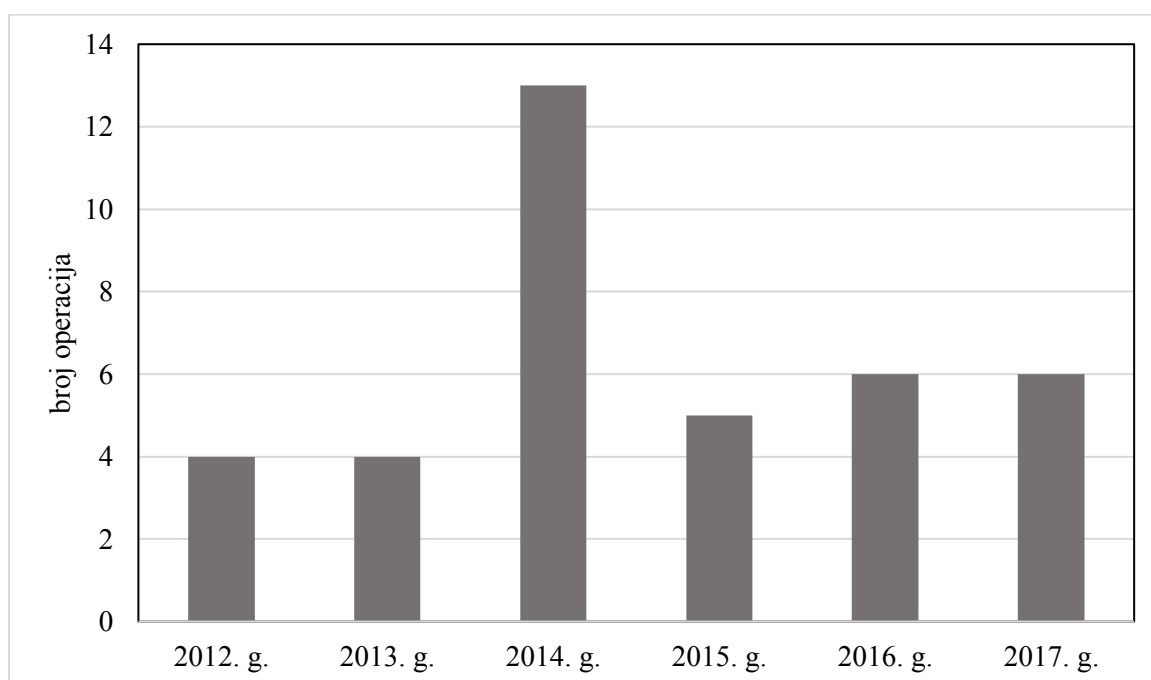
U 68 (64,2%) bolesnika, uzeti su samo bioptički uzorci, dok je kod 38 (35,5%) bolesnika nakon inicijalne biopsije napravljen i operativni zahvat u KBC Split.

Najveći je broj bioptičkih uzoraka uzet 2017. godine (n=15), a najmanji 2013. godine (n=9). (Slika 7.)



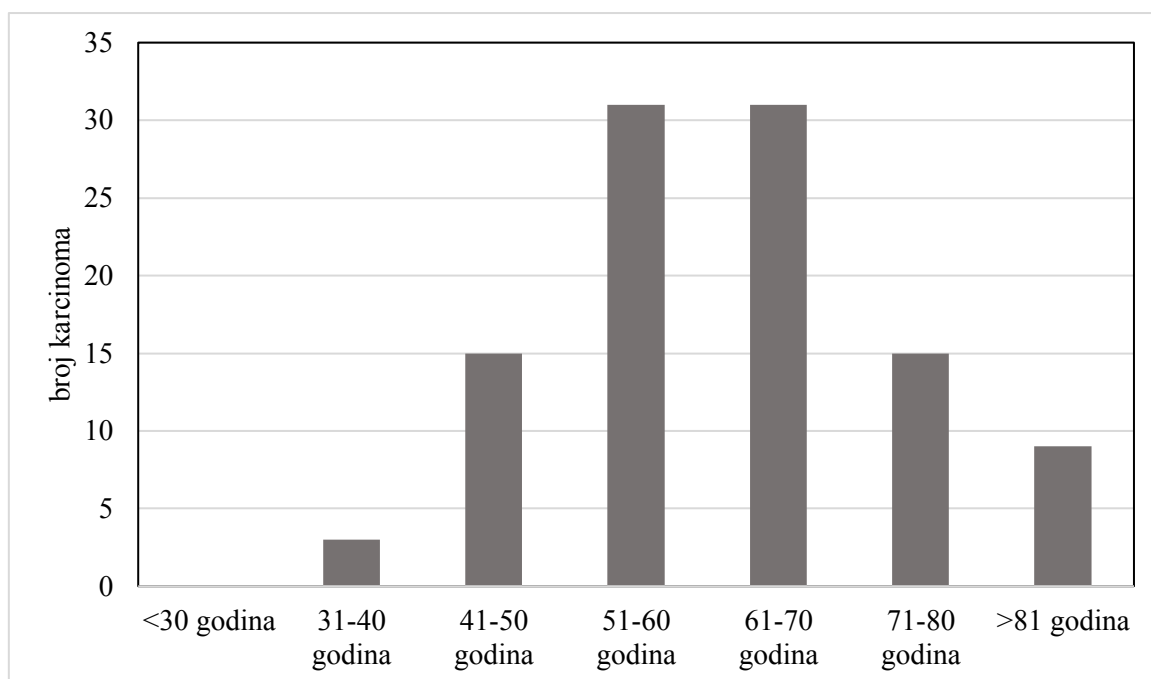
Slika 7. Raspodjela broja biopsija prema godinama

Najveći je broj operativnih uzoraka uzet 2014. godine (n=13), a najmanji 2013. godine (n=4). (Slika 8.)



Slika 8. Raspodjela broja operacija prema godinama

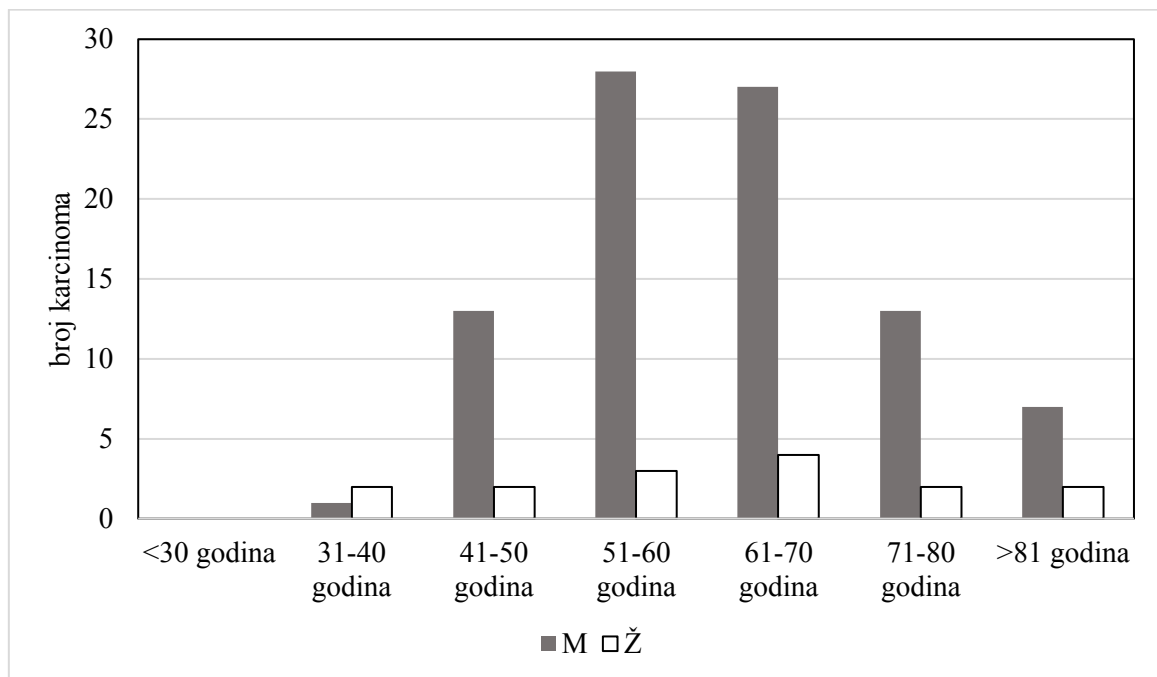
Karcinomi jezika su najčešće otkriveni u dobnim skupinama od 51 do 60 i od 61 do 70 godine života u kojima je broj dijagnosticiranih karcinoma jednak (n=31). U samo dva bolesnika u dobnj skupini između 31-40 godina dijagnosticiran je karcinom jezika. Niti jedan karcinom jezika nije dijagnosticiran u osoba mlađih od 30 godina. (slika 9)



Slika 9. Raspodjela broja karcinoma prema dobi bolesnika

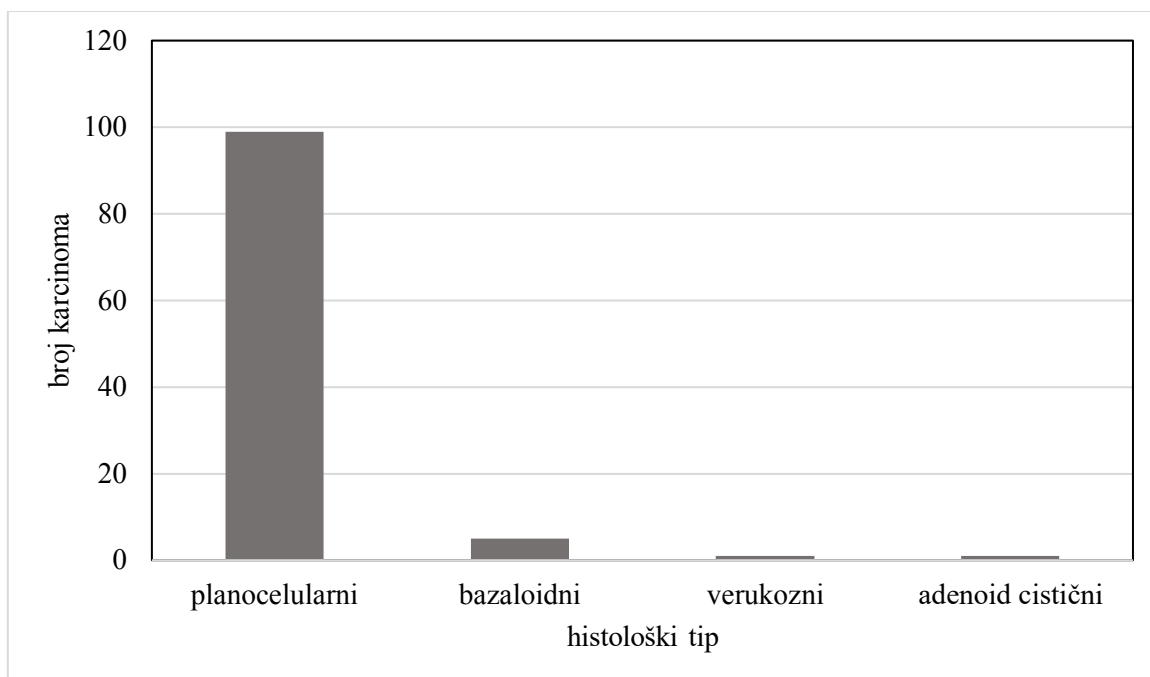


U ukupnom je uzorku statistički značajna razlika u udjelu muškaraca i žena što je potvrđeno hi-kvadrat testom ( $\chi^2 = 27.85$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0.001$ ). Nije nađena statistički značajna razlika u udjelu muškaraca i žena između pojedinih dobnih skupina ( $\chi^2 = 7.73$ ;  $df = 5$ ;  $p = 0.172$ ). Najveći broj oboljelih u svim dobnim skupinama čine muškarci osim u skupini od 31 do 40 godina starosti gdje je odnos muškaraca naprama ženama 1:2. ( $p < 0.001$ ) (slika 10.)



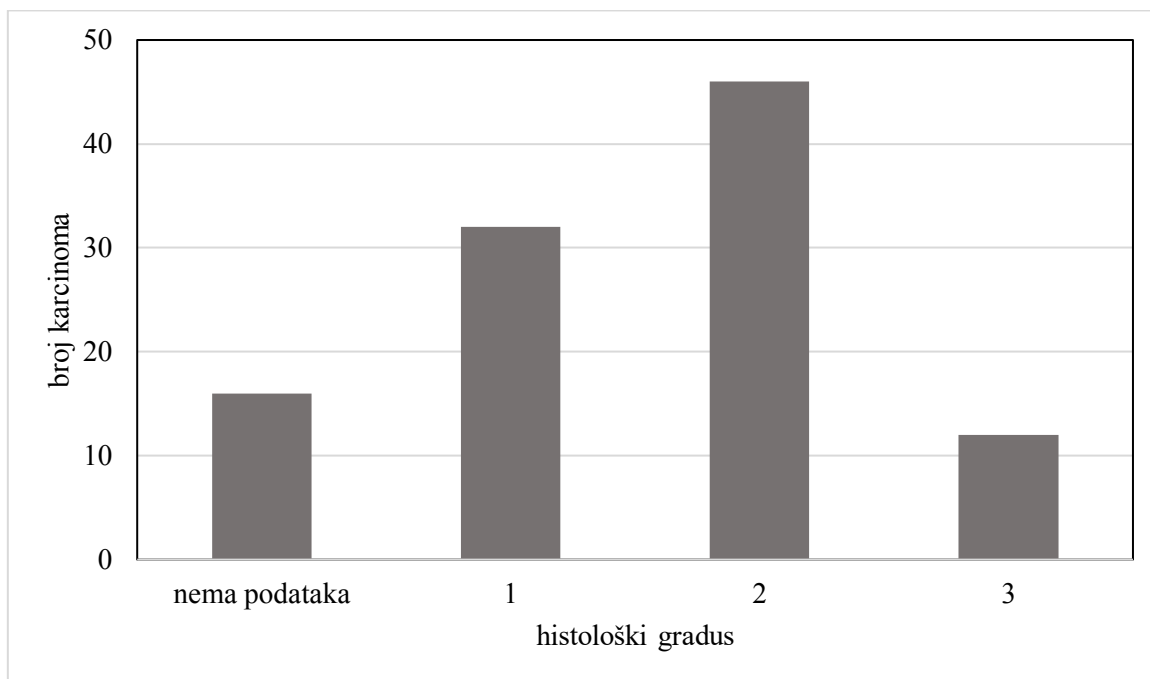
Slika 10. Raspodjela broja karcinoma prema dobi i spolu bolesnika

Najčešći histološki tip karcinoma jezika je planocelularni ( n=99 ), slijede ga bazaloidni (n = 5), verukozni (n=1) i adenoid cistični ( n=1). (slika 11.)



Slika 11. Raspodjela broja karcinoma prema histološkom tipu

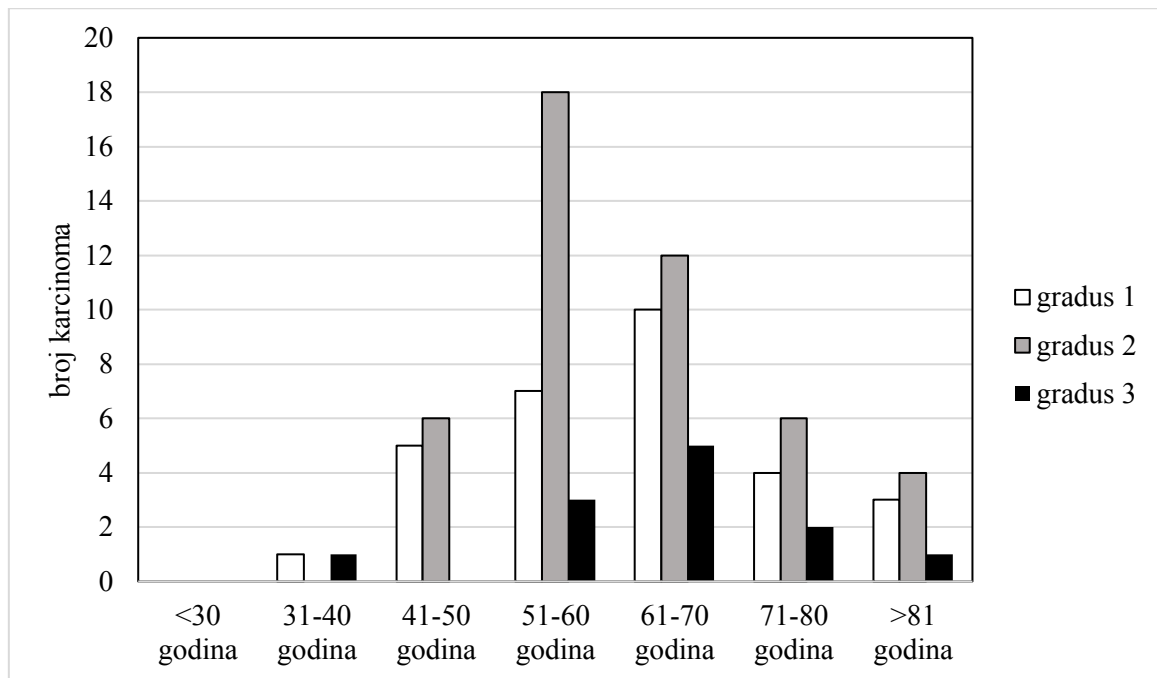
Nejčešće su karcinomi jezika srednje diferencirani, histološkog gradusa 2 (n=46), slijede dobro diferencirani karcinomi, histološkog gradusa 1 (n=32), dok su slabo diferencirani karcinomi, histološkog gradusa 3, najrjeđi (n=12). U 16 bolesnika u histopatološkom nalazu nije naveden stupanj diferencijacije. (slika 12.)



Slika 12. Raspodjela broja karcinoma prema histološkom gradusu

Karcinomi gradusa 2 su najzastupljeniji u svim dobnim skupinama, osim u skupini od 31 do 40 godina starosti gdje su nađena samo dva karcinoma, jedan histološkog gradusa 1, a drugi gradusa 3 ( slika 13).

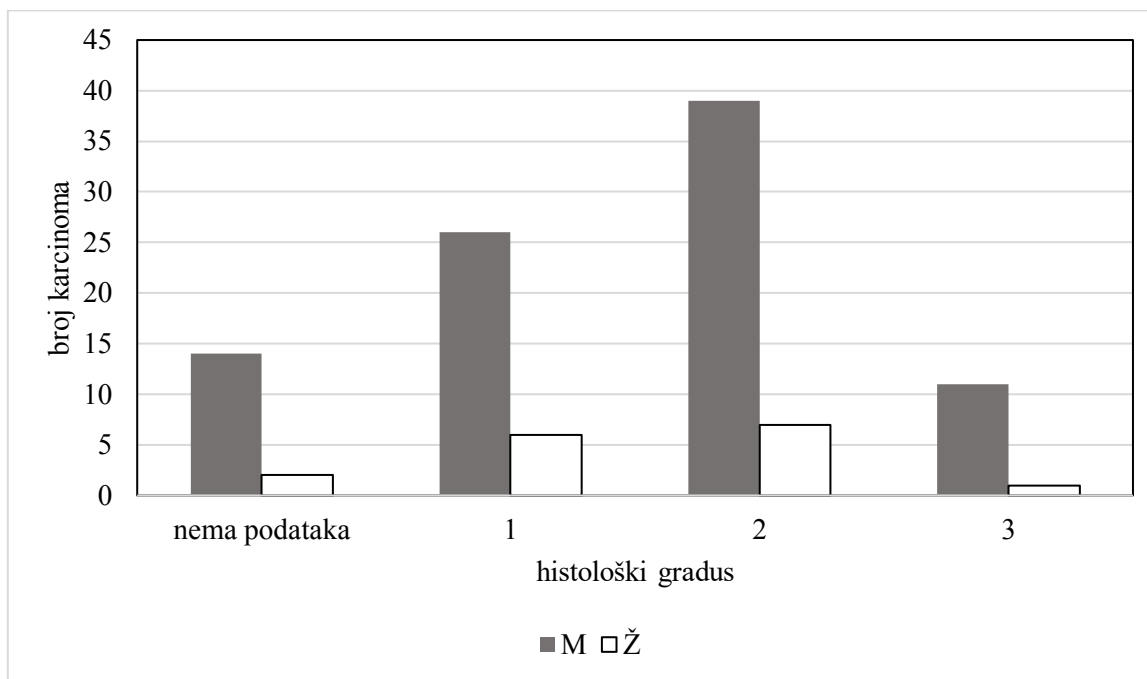
Nije nađena statistički značajna povezanost između histološkog gradusa i dobi bolesnika ( $\chi^2 = 7.68$ ;  $df = 10$ ;  $p = 0.659$ ).



Slika 13. Raspodjela broja karcinoma prema histološkom gradusu i dobi bolesnika

Slika 14. pokazuje da je histološki gradus 2 najzastupljeniji u oba spola. Za 14 muškaraca i 2 žene nema podataka o histološkom gradusu.

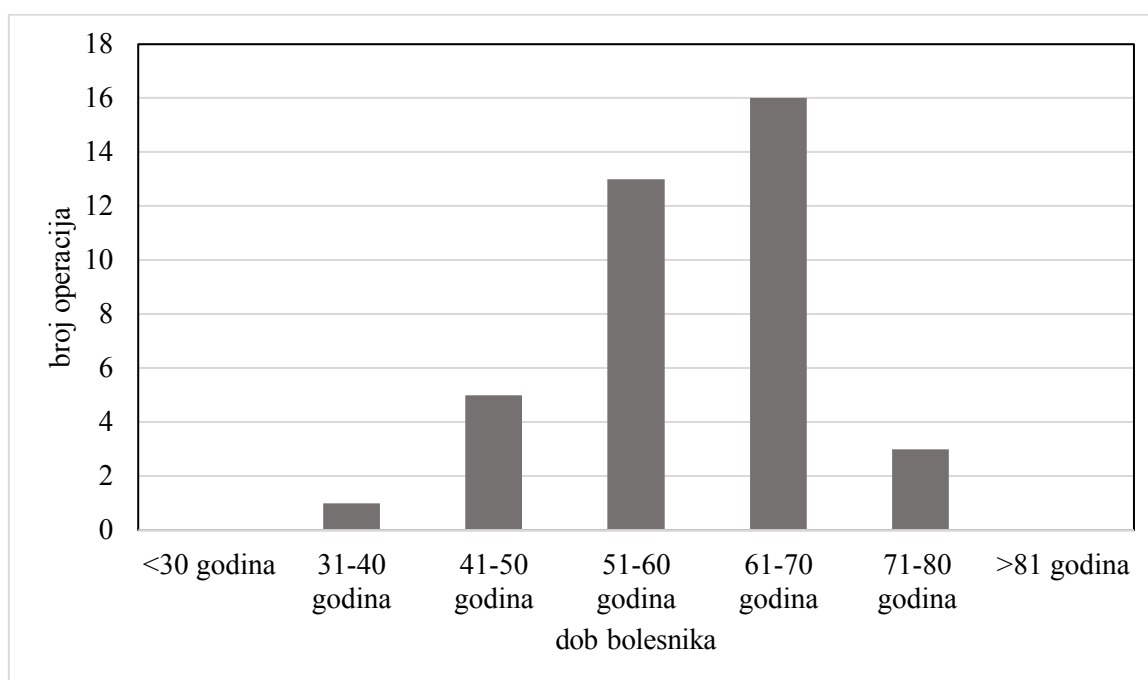
Nije nađena statistički značajna razlika između spola bolesnika i histološkog gradusa ( $\chi^2 = 0.73$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.695$ ).



Slika 14. Raspodjela broja karcinoma prema histološkom gradusu i spolu bolesnika

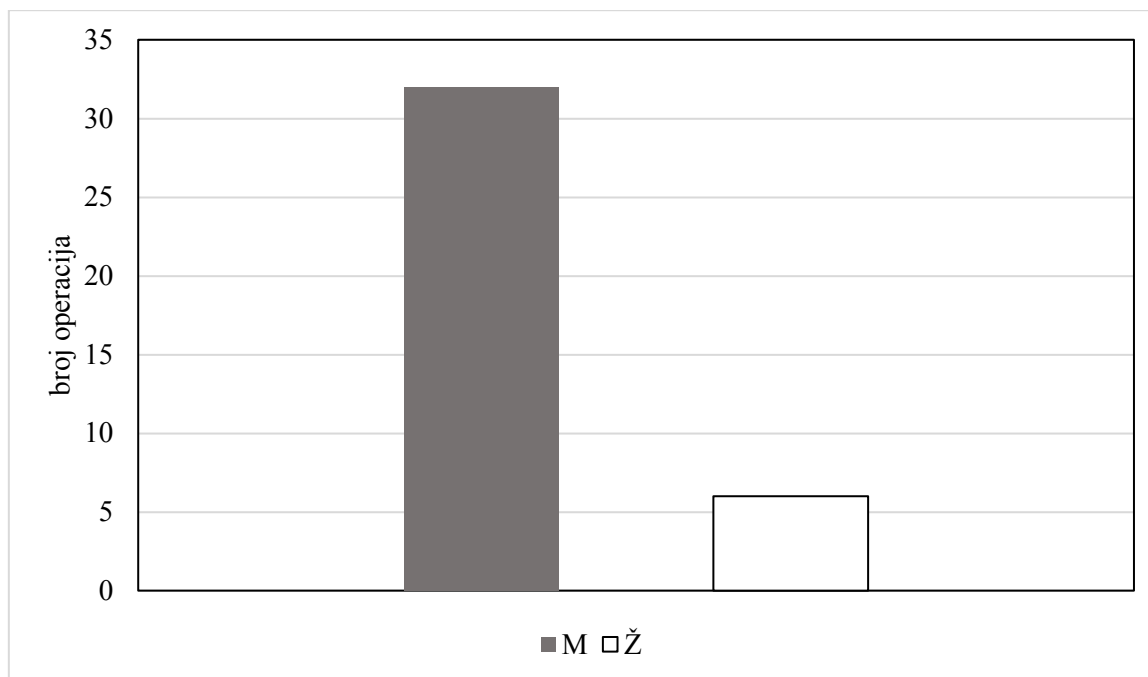
Od 106 dijagnosticiranih bolesnika s karcinomom jezika 38 je operirano. Najveći je broj operiranih bolesnika između 61 i 70 godina starosti (n=16), a najmanji broj operiranih je u skupini između 31- 40 godine starosti (n=1) ( slika 15.)

### OPERIRANI BOLESNICI (N = 38; 38.85%)



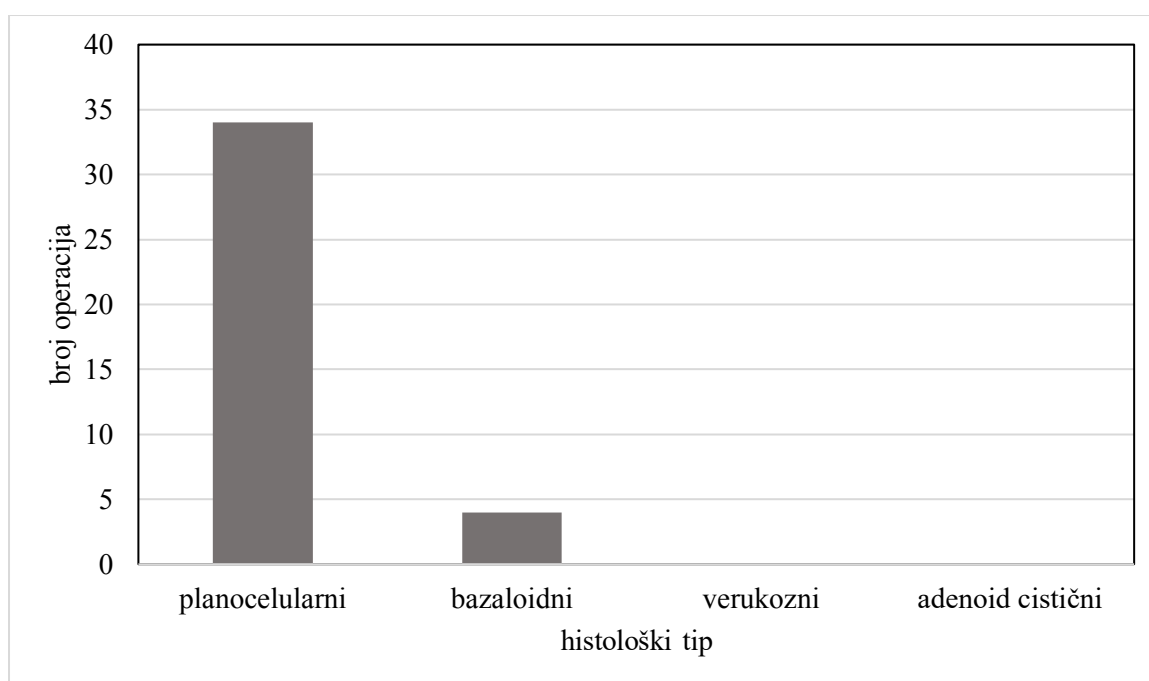
Slika 15. Raspodjela broja operacija prema dobi bolesnika

Od operiranih bolesnika 32 su muškarci, a 6 žene. (slika 16.)



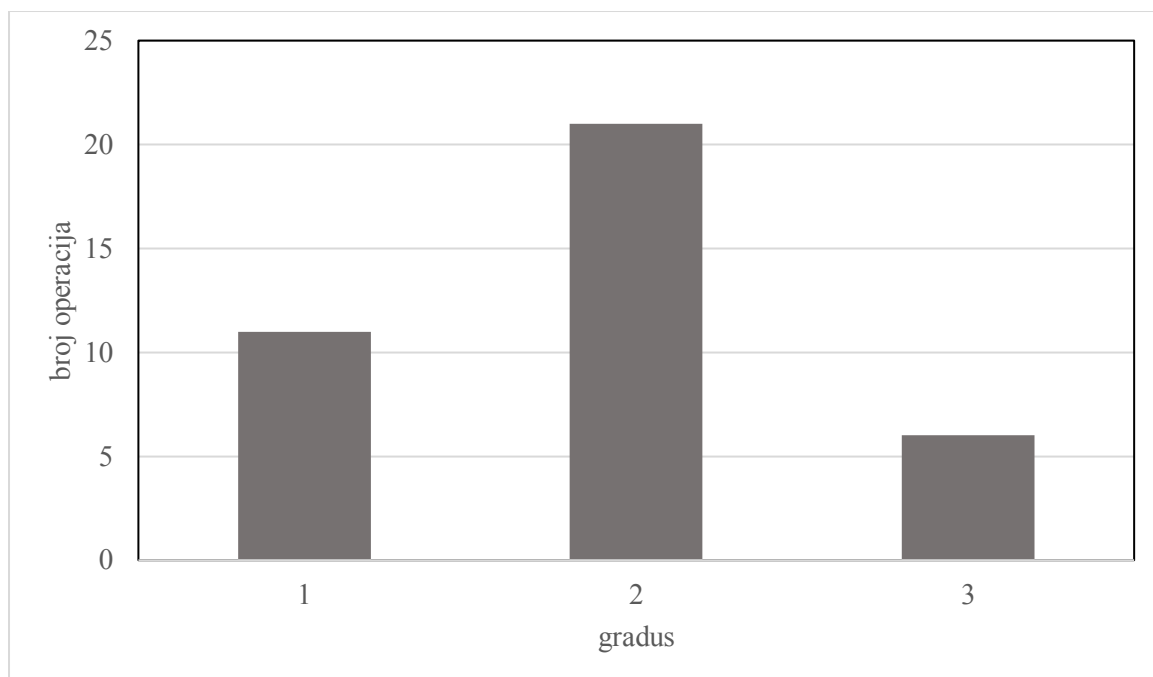
Slika 16. Raspodjela broja operacija prema spolu bolesnika

Iz slike 17. vidljivo je da je najviše operiranih karcinoma uobičajenog planocelularnog histološkog podtipa (n=34), a slijedi ga bazaloidni potip (n=4).



Slika 17. Raspodjela broja operacija prema histološkom tipu tumora

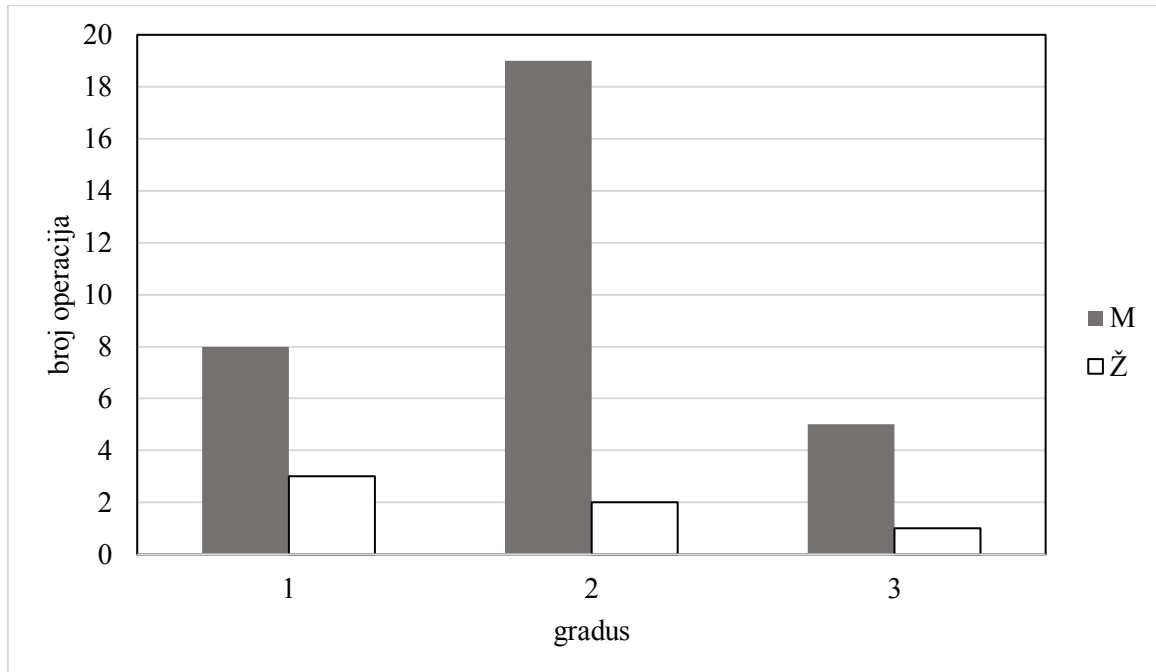
U raspodjeli broja operiranih prema gradusu vidljivo je da je najzastupljeniji histološki gradus 2 ( $n=21$ ), slijedi ga gradus 1 ( $n=11$ ) te gradus 3 ( $n=6$ ). (slika 18.)



Slika 18. Raspodjela broja operiranih prema gradusu

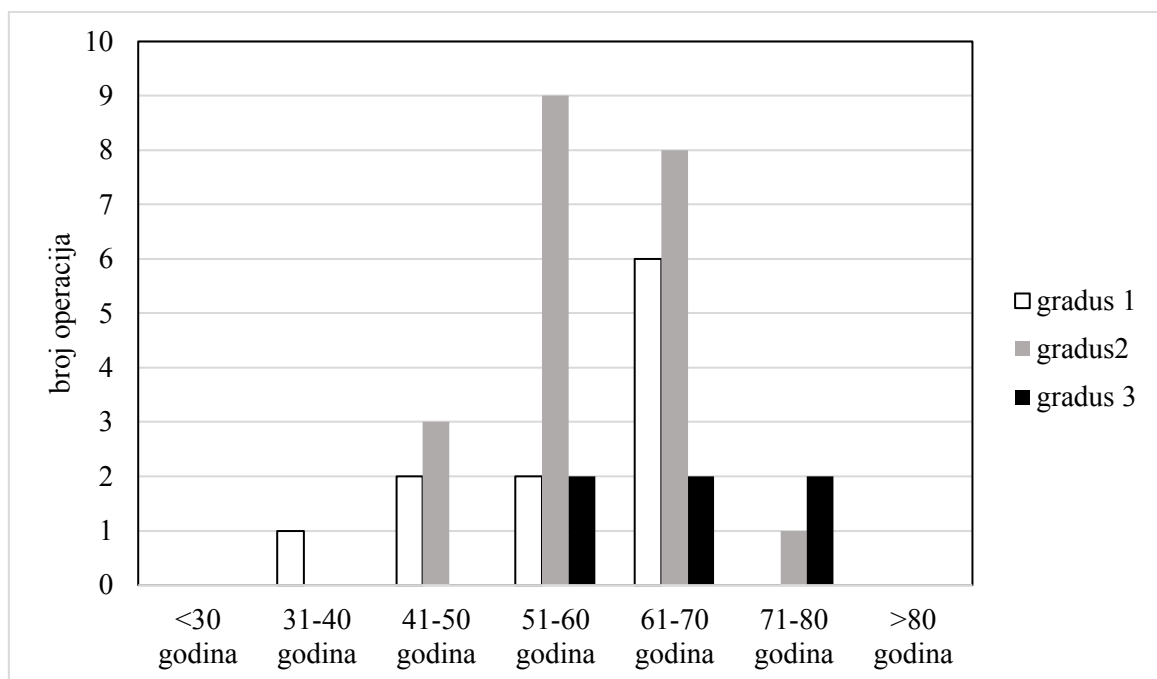


Od operiranih bolesnika gradus 2 je najzastupljeniji kod muškaraca (n=19), dok je gradus 1 najzastupljeniji kod ženskog spola (n=3). Gradus 3 je najmanje zastupljen kod operacija u oba spola. (slika 19.)



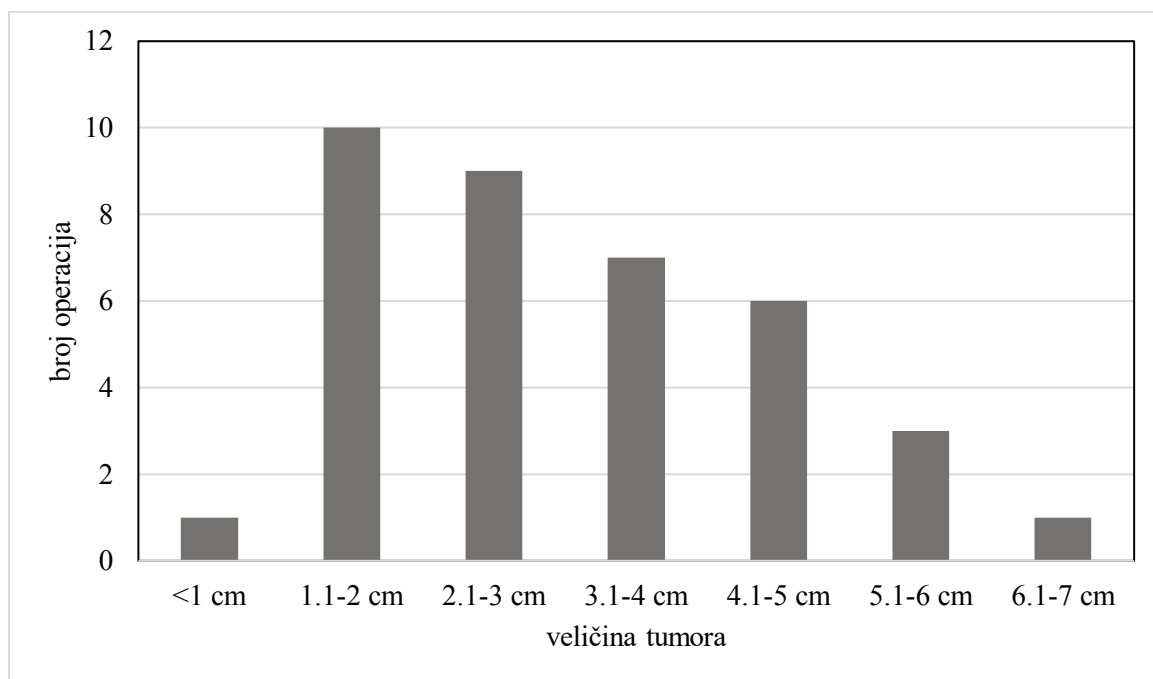
Slika 19. Raspodjela broja operiranih prema gradusu i spolu bolesnika

Najveći broj operiranih bolesnika (n=9) sa srednje diferenciranim karcinomima nalazi se u dobnoj skupini 51-60. godine života. Na slici možemo vidjeti jednak broj operiranih bolesnika s gradusom 1 u dobnim skupinama između 41-50 i 51-60 godina (n=2). Nailazimo na jednak broj operiranih bolesnika s gradusom 3 u dobnim skupinama 51-60, 61-70 i 71-80 godina (n=2). (slika 20.) Provjerom značajnosti razlike u broju operiranih bolesnika s obzirom na dob i histološki gradus tumora, utvrđeno je kako razlika nije značajna ( $\chi^2 = 11.403$ ;  $df = 8$ ,  $p = 0.180$ ).



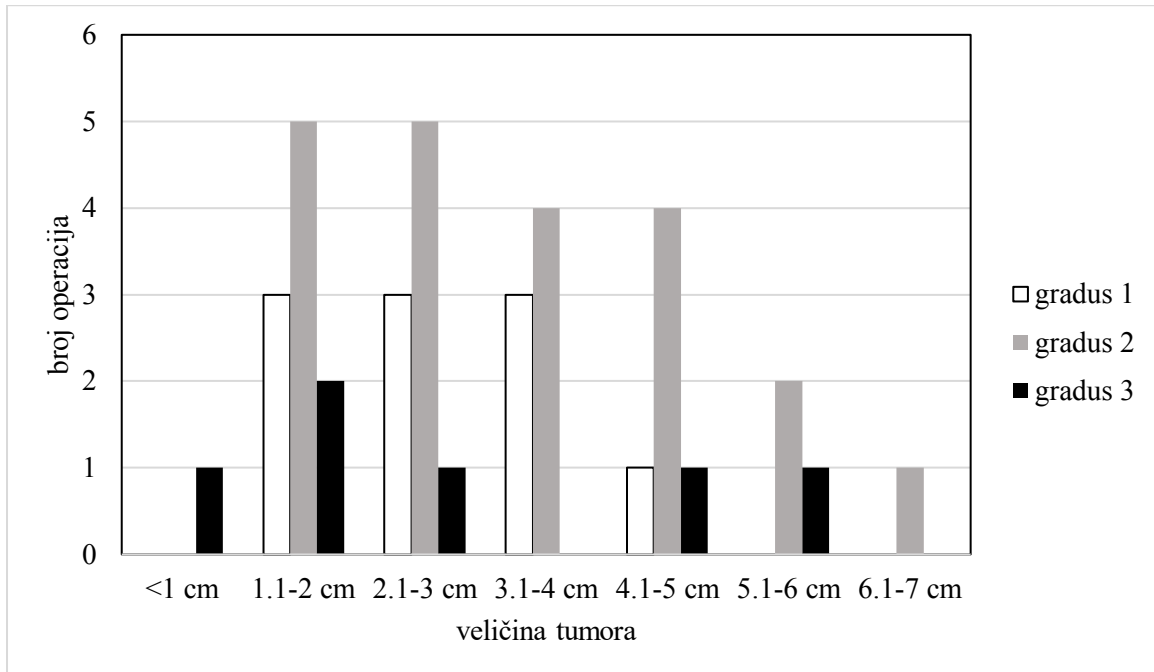
Slika 20. Raspodjela broja operiranih prema gradusu i dobi bolesnika

Na slici 21. prikazana je raspodjela bolesnika prema veličini tumora. Najveći je broj bolesnika dijagnosticiranih s tumorom veličine između 1,1 i 2 cm (10), a samo po jedan bolesnik su imali tumore  $\leq 1$  cm i  $>6$  cm.



Slika 21. Raspodjela broja operiranih prema veličini tumora

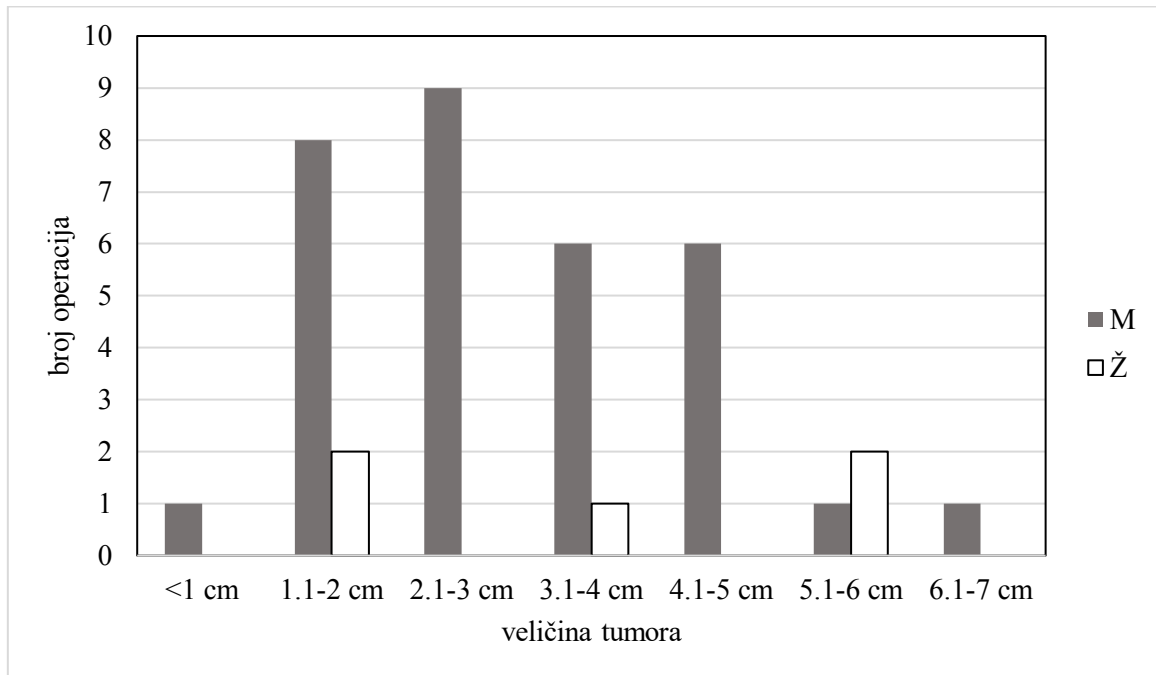
Na slici 22. prikazana je raspodjela operiranih karcinoma jezika prema veličini tumora i stupnja diferencijacije, gdje nije pronađena statistički značajna povezanost analiziranih pokazatelja ( $\chi^2 = 9.94$ ;  $df = 12$ ,  $p = 0.621$ ).



Slika 22. Raspodjela broja operiranih prema gradusu i veličini tumora

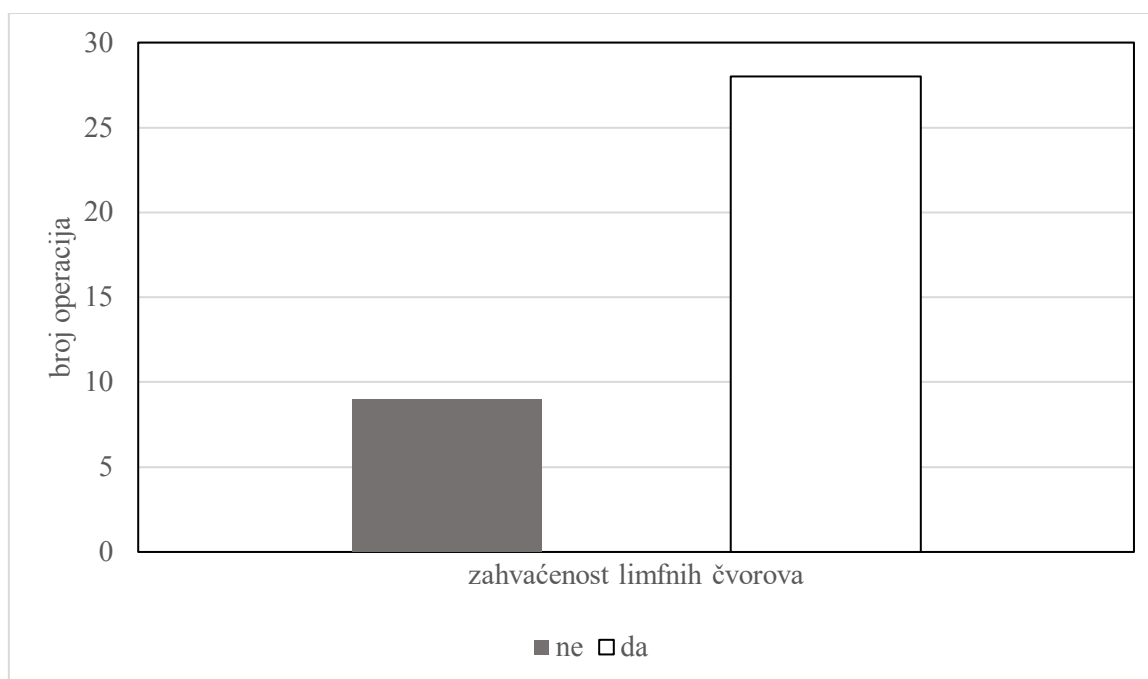
U muškaraca najveći je broj operiranih tumora bio veličine 2.1-3 cm (n=9). U žena su podjednako zastupljeni tumori veličine 1.1-2 cm i 5.1-6 cm (n=2). (slika 23.)

Razlika u raspodjeli broja operiranih s obzirom na spol i veličinu tumora nije se pokazala značajnom ( $\chi^2 = 10.27$ ;  $df = 6$ ,  $p = 0.114$ ).



Slika 23. Raspodjela broja operiranih prema veličini tumora i spolu bolesnika

U 2/3 operiranih bolesnika (n=28), nađene su metastaze u regionalnim limfnim čvorovima. (slika 24.)



Slika 24. Raspodjela broja operacija prema zahvaćenosti limfnih čvorova

Obzirom na svega 9 bolesnika u grupi operiranih tumora bez metastaza u limfnim čvorovima, zbog malog uzorka, daljnja statistička analiza povezanosti pojave metastaza u limfnim čvorovima sa kliničkim i patohistološkim pametrima nije rađena.



Svrha ovog istraživanja bila je prikazati epidemiološke i histopatološke osobitosti bolesnika s karcinomom jezika dijagnosticiranim u KBC Split u šestogodišnjem razdoblju od 01.01.2012 do 31.12.2017 godine. Studija je uključivala 106 pacijenata. Analizirali smo dob i spol, bolesnika, histološki podtip, gradus tumora, veličinu tumora i nalaz metastaza u uzorcima dobivenim biopsijom i u operativnom materijalu i procjenjivali njihovu međusobnu povezanost.

U našoj studiji karcinom jezika je najzastupljeniji u dobnim skupinama između 51 i 60 te 61 i 70 godina. Naše istraživanje smo uspoređivali sa dvije slične epidemiološke studije, studijom iz Madrida te studijom iz Craiova, nakon čega smo uočili podudarnosti i razlike koje ćemo navesti u daljnjem tekstu.

Madridska studija uključila je 610 pacijenata s primarnim karcinomom jezika u razdoblju 1990. do 2008. godine. Podaci su prikupljeni iz centralnog registra državne bolnice u Madridu (36).

U madridskoj studiji karcinomi najčešće javljaju između 60 i 64 godine. Oba istraživanja su u skladu sa studijom koju su napravili Arrangoiz i sur. (6), prema kojoj se karcinomi najčešće javljaju u dobi između 50 i 70 godina starosti.

U našoj studiji karcinomi jezika su najrjeđe dijagnosticirani u dobnoj skupini između 31 i 40 godina. U dobi spod 30-e godine života u analiziranom šestogodišnjem razdoblju nismo imali niti jednog bolesnika s karcinom jezika. Za usporedbu, u madridskoj studiji najmlađi bolesnik s karcinomom jezika imao je 16 godina.

U našoj studiji 83,9% bolesnika s planocelularnim karcinomom su muškarci, što je statistički značajan rezultat. U madridskoj studiji zabilježen je nešto manji udio muškaraca (67,7%). Mogući razlog za veću učestalost žena među oboljenila od karcinoma jezika u madridskoj studiji mogu biti vezane uz razlike u prevenciji te životnim navikama žena.

I u našoj i u madridskoj studiji najzastupljeniji histološki podtip karcinoma jezika je planocelularni karcinomi uobičajenog histološkog tipa (93,3% vs. 94,9%). Ostali su histološki tipovi rijetki i u našoj i u madridskoj studiji (6,6% vs. 5,1%).

Daljnja usporedba rađena je sa rumunjskom studijom koja je uključivala 54 planocelularna karcinoma jezika dijagnosticirana između 2015. i 2017. godine na maksilofacijalnoj i otorinolaringološkoj klinici u bolnici Craiova (37).

U obje studije, našoj i rumunjskoj, karcinomi jezika se javljaju u starijim dobnim skupinama, uz napomenu da su u rumunjskoj studiji zabilježeni i slučajevi u ranijoj životnoj dobi. Najmlađi je bolesnik imao 17 godina, a 44% bolesnika mlađe je od 60 godina života. Dok je našoj studiji 84% oboljelih muškog spola, u ženskog samo 16%, u rumunjskoj su studiji



muškarci i žene gotovo podjednako zastupljeni (57,41% vs. 42,59%). Ovakva razlika ostavlja mjesto za daljnja istraživanja na ovom području.

Razlike se uočavaju i u histološkom podtipu tumora. U rumunjskoj studiji 53,7% karcinoma klasificirano je kao uobičajeni planocelularni karcinom, koji je u našoj analiziranoj populaciji zastupljen u većini bolesnika (93,3%). U rumunjskoj je studiji također zastupljenija agresivnija varijanta planocelularnog karcinoma – bazaloidni podtip (13%), koji je u naših bolesnika dijagnosticiran u svega 4,7% bolesnika.

U obje studije verukozni je karcinom dijagnosticiran samo u jednog bolesnika. Ovi su podaci u skladu sa istraživanjima Bouquota i suradnika koji navode nisku incidenciju ovog, dobro diferenciranog podtipa planocelularnog karcinoma (38).

U odnosu na stupanj diferencijacije rezultati naše i rumunjske studije su slični. Dobro diferencirani tumori u rumunjskoj su studiji zastupljeni u 33,33% bolesnika, dok u našoj studiji 35,5%. Srednje diferenciranih karcinoma u rumunjskoj je studiji 44,44%, a u nas nešto više (51,1%).

U rumunjskoj je studiji veći broj slabo diferenciranih karcinoma (22,22%), koji su u našoj analiziranoj populaciji zastupljeni s 13,3% bolesnika što je u skladu s većim udjelom bolesnika s bazaloidnim podtipom karcinoma koji su po deficiju karcinomi visokog gradusa u rumunjskoj studiji.

Među operiranim bolesnicima u našem istraživanju u 2/3 nađene su metastaze u limfnim čvorovima. Karcinomi jezika imaju najveću učestalost metastaza u regionalne limfne čvorove kao i udaljenih metastaza među svim tumorima koji nastaju unutar usne šupljine, što je uvjetovano bogatom limfovaskularnom drenažom ovog područja.

Epidemiološki profil karcinoma jezika u našoj populaciji upućuje na značajno češću pojavnost ovog tumora kod muškaraca i u starijoj životnoj dobi. Predominanti histološki podtip je uobičajeni planocelularni karcinom, uglavnom dobro i srednje diferenciran, dok su drugi histološki tipovi i slabo diferencirani karcinomi rijetki. Većina karcinoma jezika koji su operirani imaju metastazama zahvaćene regionalne limfne čvorove.

Obzirom na navedene rezultate bitno je naglasiti redovite preglede oralne sluznice u sklopu rutinske stomatološke obrade pacijenta. Nadalje, potrebno je podići razinu svijesti o učestalosti karcinoma jezika kao i edukaciju o sprječavanju istog.

Iako su u našoj studiji obrađeni svi bolesnici kojima je dijagnosticiran karcinom jezika u šestogodišnjem razdoblju u Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Kliničkog bolničkog centra Split, osnovni nedostatak ove studije proizlazi iz podatka da je kod

kod samo 38 (35,5%) bolesnika nakon inicijalne biopsije napravljen i operativni zahvat u KBC Split. Preostali su bolesnici uključeni u studiju bili ili u uznapređovalom stadiju bolesti, gdje operativni zahvat nije indiciran ili su operirani u drugim centrima. Budući da je od operiranih bolesnika samo 1/3 imala metastazama nezahvaćene limfne čvorove broj uzoraka je bio premali da bi se procijenila povezanost utjecaja dobi, spola, veličine tumora, stupnja diferencijacije i histološkog tipa na pojavu metastaza u limfnim čvorovima.

Stoga bi u budućim istraživanjima trebalo proširiti istraživanje na desetogodišnje razdoblje kako bi povećanjem uzorka mogli dobiti odgovor na utjecaj analiziranih pokazatelja na pojavu metastaza u limfnim čvorovima (najvažniji prognostički pokazatelj u osoba oboljelih od karcinoma jezika). Bilo bi vrijedno i buduća istraživanja proširiti dodatnom analizom potencijalnih prognostičkih i prediktivnih pokazatelja na bioptičkim i operativnim uzorcima metodom imunohistokemije i molekularne dijagnostike (primjerice analizom epidermalnog čimbenika rasta 2 i receptora za epidermalni čimbenik rasta, kao i humanog papiloma virusa) i uključiti podatke o načinu liječenja, te podatke o dužini preživljenja do progresije bolesti i ukupnog preživljenja.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. U šestogodišnjem razdoblju od 01.01.2012. do 31.12.2017. u Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split u 106 bolesnika dijagnosticiran je karcinomom jezika.
2. Karcinomi jezika zastupljeniji su u muškaraca (83,9%) nego u žena (16,1%).
3. Karcinomi jezika najzastupljeniji su u dobi od 50 do 70 godina (58,5%).
4. Najčešći histološki tip karcinoma jezika je planocelularni karcinom uobičajenog podtipa (96%), slijede ga bazaloidni (4,7%), verukozni (n=0,95%) i adenoid cistični (0,95%).
5. Većina karcinoma jezika je srednje (55,1%) i dobro diferencirana (35,5%), dok su najmanje zastupljeni slabo diferencirani karcinomi (13,3%).
6. U dvije trećine operiranih bolesnika nađene su metastaze u cervikalnim limfnim čvorovima.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis* 2009; 15:388-399.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5–29.
3. Montero PH, Snehal PG. Cancer of the Oral Cavity. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015; 491-508.
4. Bobinac D, Šoić Vranić T, Zoričić Cvek S. Sustavna i topografska anatomija glave i vrata. Rijeka: Medicinski fakultet; 2016.
5. Waldeyer A.J. Cavitas oris u: Waldeyer A.J., urednici. Waldeyerova anatomija čovjeka Zagreb: Golden marketing - tehnička knjiga. 2009. s. 274.
6. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Moreno E, Leon ELD, Munoz M. Oral Tongue Cancer. Literature Review and Current Management. *Cancer Reports and Reviews*. 2018;2:1-9.
7. Dediol E. Učestalost visokorizičnih tipova humanoga papiloma virusa u karcinomima usne šupljine u bolesnika bez rizičnih čimbenika. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu; 2013.
8. Society AC Cancer Facts and Figures 2018. Atlanta: American Cancer Society
9. Lazarus P, Stern J, Zwiebel N, Fair A, Richie JP Jr, Schantz S. Relationship between p53 mutation incidence in oral cavity squamous cell carcinomas and patient tobacco use. *Carcinogenesis* 1996;17:733-9.
10. Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:667–75.
11. Chang MC, Chan CP, Wang WT, et al. Toxicity of areca nut ingredients. Activation of CHK1/CHK2. induction of cell cycle arrest, and regulation of MMP-9 and TIMPs production in SAS epithelial cells. *Head Neck* 2012;35:1295-302.
12. Patton LL, Valdez IH. Xeroderma pigmentosum: review and report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;71:297-300.
13. Rautava J, Syrjanen S. Human papillomavirus infections in the oral mucosa. *J Am Dent Assoc* 2011;142:905-14.

14. Tornesello ML, Perri F, Buonaguro L, et al. HPV related oropharyngeal cancers: From pathogenesis to new therapeutic approaches. 2014;351:198-205.
15. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013;502:333-9
16. Pickering CR, Zhang J, Neskey DM, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in young non-smokers is genomically similar to tumors in older smokers. *Clin Cancer Res*. 2014;20:3842-8
17. Yim EK, Park JS. The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. *Cancer Res Treat*. 2005;37:319-24.
18. Cekić Arambašin A, Vidas I, Topić B, Alajbeg I, Vučićević Boras V, Biočina Lukenda D. *Oralna medicina*. Zagreb: Školska knjiga; 2005; 260-270.
19. Villanueva-Sánchez FG1, Escalante-Macías LH, Zambrano- et al. Oral lichen planus. Case report and literature review. *Rev Alerg Mex*. 2018; 65: 424-30.
20. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications*. Fourth Edition ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.
21. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*. 2002;52:195-215.
22. de Braud F, al-Sarraf M. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck. *Semin Oncol*. 1993;20: 273-278.
23. Fakhri AR, Rao RS, Borges AM, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg*. 1989;158(4):309–13.
24. Tanaka T, Tanaka M, Tanaka T. Oral carcinogenesis and oral cancer chemoprevention: a review. *Pathology Research International*. 2011; Article ID 431246
25. Patton LL, Epstein JB, Kerr AR. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc* 2008;139:896-905.
26. Zuber TJ. Punch Biopsy of the Skin. *Am Fam Physician*. 2002;65:1155-8.

27. Masthan KM, Babu NA, Dash KC, Elumalai M. Advanced diagnostic aids in oral cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:3573-6.
28. Prgomet D, Bilić E, Bilić M, Bišof V, Botica I, Bumber B. *Tumori glave i vrata.* Zagreb: Medicinska naklada; 2019;169.
29. Corso GD, Villa A, Tarsitano A, Gohel A. Current trends in oral cancer: A systematic review. *Cancer Cell Microenviron.* 2016;3.
30. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:1695-1704.
31. Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1143-1154.
32. Wendt CD, Peters LJ, Delclos L, et al. Primary radiotherapy in the treatment of stage I and II oral tongue cancers: importance of the proportion of therapy delivered with interstitial therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;18: 1287-92
33. de Visscher JG, Botke G, Schakenraad JA, van der Waal I. A comparison of results after radiotherapy and surgery for stage I squamous cell carcinoma of the lower lip. *Head Neck.* 1999;21: 526-30
34. Zelefsky MJ, Harrison LB, Fass DE, Armstrong JG, Shah JP, Strong EW. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy on patients with positive surgical margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 25:17–21.
35. León X, Martínez V, López M et al. Second, third, and fourth head and neck tumors. A progressive decrease in survival. *Head & Neck.* 2012;34:1716–9
36. Garcia-Kass AI, Herrero-Sanchez A, Esperanza-Gomez G. Oral tongue cancer in public hospitals in Madrid, Spain (1990-2008). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal,* 2016, 21 (6); 658-64.
37. Ciuca Marasescu FI, Marasescu PC, Matei M, Florescu AM, Margaritescu C, Petrescu SMS, Dumitrescu CI. Epidemiological and Histopatological Aspects of Tongue Squamos Cell Carcinomas – Retrospective study. *Curr Health Sci J,* 2018, 44(3). 211-24.



38. Bouquot JE. Oral Verrucous Carcinoma. Incidence in Two US Populations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1998,86(3); 318-24.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi osobitosti karcinoma jezika dijagnosticiranih u KBC-u Split u šestogodišnjem razdoblju između od 01.01.2012. do 31.12.2017. godine.

**Materijali i metode:** U ovu studiju retrospektivnog tipa uključeni su svi bolesnici kojima je karcinom jezika dijagnosticiran na Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju u razdoblju KBC Split u razdoblju od 01.01. 2012. do 31.12. 2017. godine. Iz računalne baze prikupljeni su patohistološki nalazi iz kojih su izuzeti podaci o spolu i dobi bolesnika, veličini tumora, histološkom tipu i stupnju diferencijacije, a kod bolesnika koji su operirani u KBC Split i podaci o veličini tumora i statusu limfnih čvorova.

**Rezultati:** U šestogodišnjem razdoblju dijagnosticirano je 106 bolesnika sa karcinomom jezika. Kod većine bolesnika (n=68) uzeti su samo bioptički uzorci dok je kod 38 bolesnika nakon biopsije izvršen i operativni zahvat. Karcinomi jezika zastupljeniji su u muškaraca (83,9%) nego u žena (16,1%). Najzastupljeniji su u dobi od 50 do 70 godina (58,5%). Najčešći histološki tip karcinoma jezika je planocelularni karcinom uobičajenog podtipa (96%), slijede ga bazaloidni (4,7%), verukozni (n=0,95%%) i adenoid cistični ( 0,95%). Većina karcinoma jezika je srednje (55,1%) i dobro diferencirana (35,5%), dok su najmanje zastupljeni slabo diferencirani karcinomi (13,3%).

U 2/3 operiranih bolesnika nađene su metastaze u cervikalnim limfnim čvorovima.

**Zaključak:** Epidemiološki profil karcinoma jezika u našoj populaciji upućuje na značajno češću pojavnost ovog tumora kod muškaraca i u starijoj životnoj dobi. Predominanti histološki podtip je uobičajeno planocelularni karcinom, uglavnom dobro i srednje diferenciran, dok su drugi histološki tipovi i slabo diferencirani karcinomi rijetki. Većina karcinoma jezika koji su operirani imaju metastazama zahvaćene regionalne limfne čvorove.

## **9. SUMMMARY**

**Objective:** The aim of this study was to determine the characteristics of tongue cancer diagnosed at KBC Split during the six year period from January 1st 2012 to December 31st 2017.

**Materials and methods:** All samples diagnosed with tongue cancer at the Department of pathology, medical jurisprudence and cytology of Clinical hospital center Split from January 1st 2012 to December 31st 2017 were included in this study. All the pathohistological findings were taken from the data base after which the information on age and sex of the patients, tumor size, histological type and differentiation rate was used. In cases when patients were surgically treated at KBC Split, both the data on tumor size and lymph node status were taken.

**Results:** In the period of 6 years 106 patients were diagnosed with tongue cancer. Most of the patients (n=68) had tissue biopsy while 38 patients underwent surgery after the biopsy was performed. Tongue cancer has a higher incidence in male patients (83,9%) compared to female patients (16,1%). They are most common between 50 and 70 years of age (58,5%). The most common histological type of the cancer is the planocellular, conventional type cancer (96%), followed by basaloid (4,7%), verrucous (0,95%) and adenoid cystic(0,95%). Most of the cancers are moderately (55,1%) and well differentiated (35,5%), while poorly differentiated carcinomas have the lowest incidence (13,3%). Two thirds of surgically treated patients had cervical lymph nodes metastasis.

**Conclusion:** Epidemiologic profile of the cancer in our population indicates a much higher incidence in male and older patients. The dominant histological subtype is conventional type planocellular cancer, being moderately and well differentiated in most cases while other histological types and poorly differentiated cancers occur much more rarely. Most of the surgically treated patients had regional lymph node metastasis.



## **OSOBNI PODACI**

**Ime i prezime:** Eli Kurtović

**Datum rođenja:** 9. studenoga 1993., Split

**Državljanstvo:** Hrvatsko

**Adresa:** Bukovčeva 17, Split

**Elektronička pošta:** elikurtovic1@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

OŠ „Pojišan“, Split

I. gimnazija, Split

Sveučilište u Splitu, medicinski fakultet, integrirani studij Dentalna medicina

## **MATERINSKI JEZIK**

Hrvatski

## **OSTALI JEZICI**

Engleski jezik- tečno

Talijanski jezik- tečno