

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
LÉKAŘSKÁ FAKULTA
KLINIKA ÚSTNÍ, ČELISTNÍ A OBLIČEJOVÉ CHIRURGIE



VYHODNOCENÍ RESEKČNÍCH OKRAJŮ
U SPINOCELULÁRNÍHO KARCINOMU DUTINY ÚSTNÍ

Disertační práce v oboru stomatologie

Školitel:

doc. MUDr. et. MUDr. Richard Pink, Ph.D.

Autor:

MDDr. David Král

Olomouc 2021

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracoval samostatně pod vedením doc. MUDr. et MUDr. Richarda Pinka, Ph.D. s využitím zdrojů uvedených v seznamu literatury.

.....

podpis autora

Děkuji doc. MUDr. et. MUDr. Richardu Pinkovi, Ph.D., primáři Kliniky ústní, čelistní a obličejové chirurgie FN Olomouc, za cenné rady a odborné vedení během doktorského studia. Dále děkuji Mgr. Janě Zapletalové, Dr. z Ústavu lékařské biofyziky UP v Olomouci za pomoc při statistickém zpracování dat a MUDr. Jaroslavu Michálkovi, Ph.D. a kolektivu lékařů z Ústavu klinické a molekulární patologie UP v Olomouci za histologická vyšetření preparátů.

Manželce a celé rodině děkuji za podporu a trpělivost v průběhu studia.

Obsah

Obsah	4
1 Úvod	7
2 Spinocelulární karcinom dutiny ústní	8
2.1 Epidemiologie	9
2.1.1 Epidemiologie spinocelulárního karcinomu dutiny ústní celosvětově.....	10
2.1.2 Epidemiologie spinocelulárního karcinomu dutiny ústní v České republice.....	12
2.2 Etiologie a rizikové faktory	15
2.2.1 Kouření tabáku	15
2.2.2 Konzumace alkoholu	18
2.2.3 Žvýkání betele.....	19
2.2.4 Lidský papilomavirus	21
2.2.5 Význam výživy.....	23
2.2.6 Příslušnost k nižší socioekonomické skupině	23
2.2.7 Orální zdraví.....	24
2.3 Diagnostika spinocelulárního karcinomu dutiny ústní.....	25
2.3.1 Klinické vyšetření.....	25
2.3.2 Zobrazovací metody	26
2.4 Staging nádorů dutiny ústní	27
2.4.1 TNM klasifikace 7. vydání – dutina ústní.....	28
2.4.2 TNM klasifikace 8. vydání – dutina ústní.....	31
2.5 Terapie spinocelulárního karcinomu dutiny ústní	32

2.5.1	Chirurgická léčba	32
2.5.2	Adjuvantní léčba	34
2.6	Histopatologické prognostické faktory	35
2.6.1	Lokalizace nádoru	36
2.6.2	Velikost nádoru.....	36
2.6.3	Hloubka invaze	37
2.6.4	Histologický grading	38
2.6.5	Perineurální invaze	39
2.6.6	Vaskulární invaze	40
2.6.7	Invaze do kosti.....	40
2.6.8	Postižení kůže	42
2.6.9	Resekční okraje.....	42
2.6.10	Faktory související s postižením regionálních mízních uzlin ...	44
3	Cíl práce.....	45
4	Materiál a metodika.....	46
4.1	Charakteristiky souboru	47
4.2	Statistická analýza	52
5	Výsledky.....	53
5.1	Lokalizace nádoru a resekční okraje po primárním chirurgickém výkonu	53
5.2	Kategorie pT a resekční okraje po primárním chirurgickém výkonu	53
5.3	Stadium onemocnění a resekční okraje po primárním chirurgickém výkonu	54
5.4	Grading nádoru a resekční okraje po primárním chirurgickém výkonu	54

5.5	Typ operačního výkonu a resekcční okraje po primárním chirurgickém výkonu	54
5.6	Definitivní resekcční okraje a lokoregionální recidiva karcinomu ...	56
5.7	Definitivní resekcční okraje a přežití bez nemoci (DFS).....	56
5.8	Definitivní resekcční okraje a celkové přežití.....	57
5.9	Reoperace a její vliv na celkové přežití u pacientů s blízkými a pozitivními resekcčními okraji.....	58
5.10	Prognostický význam klinických a histopatologických faktorů spinocelulárního karcinomu dutiny ústní.....	60
6	Diskuse	61
7	Závěr.....	65
8	Seznam zkratk	67
9	Použitá literatura.....	68

1 Úvod

Zhoubné nádory dutiny ústní nepatří v České republice mezi nejčastější novotvary, v celkovém počtu představují přibližně jen 1 % všech malignit. Dutina ústní však plní řadu důležitých funkcí. Jako začátek trávicí soustavy slouží k přijímání potravy a přípravě soust k polknutí, vedlejší funkcí je pomocná dýchací funkce. Významnou měrou se dutina ústní podílí na tvorbě řeči a komunikaci obecně. Tyto životně důležité funkce spolu s estetickou exponovaností obličeje činí z nádorů dutiny ústní onemocnění mimořádně závažné. Samotné nádory této anatomické lokalizace, radikální léčba nebo její následky mohou vést ke značným ztrátám a poškozením tkání, deformacím obličeje a vážným funkčním poruchám. Vzhledem k možným potížím s příjmem potravy nebo problémům s řečí jsou nemocní často vytrženi z dosavadního způsobu života a mohou se dostat do sociální izolace.

Přestože je dutina ústní dobře přístupná vyšetření, velká část pacientů je diagnostikována v pokročilých stádiích onemocnění, kdy jsou léčebné možnosti omezené a prognóza závažná. Diagnostika a léčba nádorů dutiny ústní je multidisciplinární. Základem je dobrá mezioborová spolupráce maxilofaciálního chirurga, onkologa, patologa a radiologa, případně specialistů dalších odborností např. anesteziologie, otorinolaryngologie, neurochirurgie, plastické chirurgie, gastroenterologie, fyzioterapie a rehabilitace.

Základní léčebnou modalitou karcinomu dutiny ústní je chirurgický výkon. Cílem je úplné odstranění nádoru spolu s dostatečným okrajem zdravé tkáně v jeho okolí k minimalizaci rizika recidivy. Z hlediska plánování pooperační léčby a odhadu prognózy onemocnění je v tomto ohledu důležité histopatologické vyšetření vzorků odebraných během chirurgického výkonu a vyjádření patologa k resekčním okrajům. V této práci se věnujeme hodnocení vztahu vybraných charakteristik nádoru a resekčních okrajů a zejména hodnocení resekčních okrajů z hlediska recidivy onemocnění a celkového přežití nemocných.

2 Spinocelulární karcinom dutiny ústní

Spinocelulární karcinom (spinaliom, dlaždicobuněčný karcinom, epidermoidní karcinom) patří mezi maligní nádory z povrchového epitelu. Buňky tohoto nádoru mají schopnost diferenciaci do všech vrstev přirozeně tvořících epitelie s převahou stratum spinosum (1). Růst nádoru může být exofytický, připomínající květákovitý útvar, nebo endofytický s převahou nádorové invaze do stromatu. Endofyticky rostoucí karcinom, který se v dutině ústní vyskytuje častěji, obvykle na povrchu nekrotizuje, nekrotická tkáň se uvolňuje a vzniká vřed, přičemž v hloubce pokračuje nádorová invaze (1,2).

Spinocelulární karcinom dutiny ústní (oral squamous cell carcinoma – OSCC), představuje více než 90 % všech zhoubných nádorů této anatomické lokalizace (3). V epidemiologických studiích se dříve karcinomy dutiny ústní uváděly spolu se zhoubnými nádory orofaryngu a v angličtině se pro ně používal společný termín „oral cancer“, někdy také ještě obecněji „head and neck cancer“ (4). I v současnosti existují v odborné literatuře rozdíly v anatomických oblastech zahrnutých do dutiny ústní a do orofaryngu. Některé zdroje přiřazují určitá regia k dutině ústní, zatímco jiné řadí stejné místo k orofaryngu (5,6). Přesná specifikace jednotlivých lokalizací je důležitá kvůli epidemiologickým údajům ukazujícím na významné postavení lidského papilomaviru (HPV) v etiologii karcinomu orofaryngu. Porozumění významu HPV u těchto nádorů je spojeno s odlišnými léčebnými algoritmy i celkově lepší prognózou nemocných (7).

Onemocnění označované obecným termínem „oral cancer“ je tedy již častěji považováno za dvě odlišné jednotky, rakovinu dutiny ústní - „oral cavity cancer“ a rakovinu hrdla - „oropharyngeal cancer“ (5). Při vymezení obou jednotek lze vycházet z Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii (MKN-O, překlad z anglického originálu International Classification of Diseases for Oncology). Jedná se o upravený systém kódů a termínů používaných pro kódování místa a histologického obrazu nádorů. Tato klasifikace je odvozena

od univerzální Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) (8). Na základě epidemiologických studií je možno k nádorům dutiny ústní řadit zhoubné novotvary vnitřní strany rtu (C00.3 – C00.9 dle MKN-O), ostatních a nespecifikovaných částí jazyka kromě jazykové madle (C02), zhoubné nádory dásní (C03), ústní spodiny (C04), patra (C05) a jiných a neurčených částí úst (C06). K rakovině orofaryngu pak zhoubné nádory kořene jazyka (C01), jazykové mandle (C02.4), tonzily (C09), ústní části hltanu (C10) a jiných a neurčených částí hltanu (C14) (9,10,11).

Zhoubné novotvary zevní části rtu (C00.0 – C00.2) se většinou nepřičítají k nádorům dutiny ústní, ale jsou studovány samostatně vzhledem k významnému postavení slunečního záření v jejich etiologii. Stejně tak se k nádorům dutiny ústní neřadí ani zhoubné novotvary velkých slinných žláz (C07 – C08.9) pro odlišný histologický obraz (4).

2.1 Epidemiologie

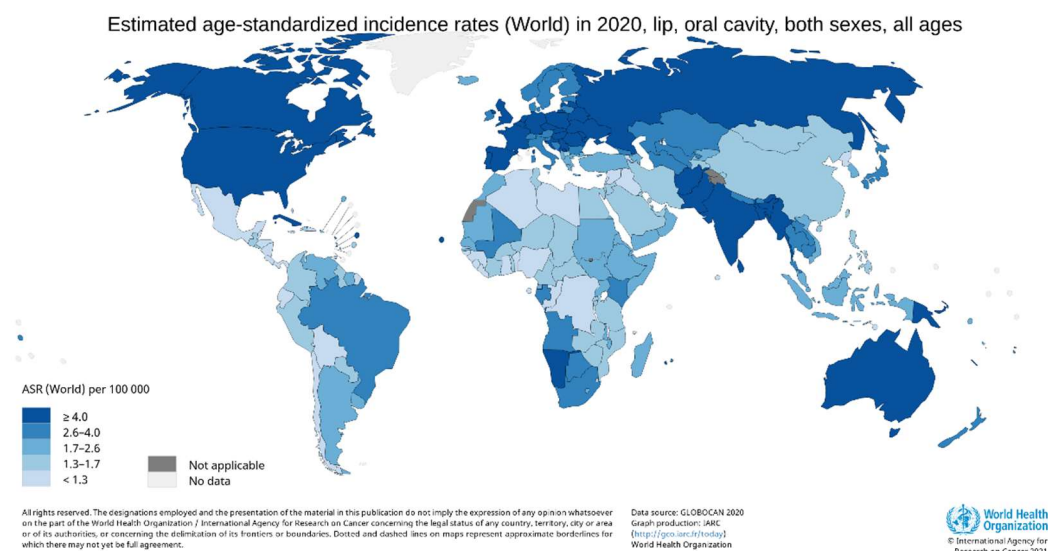
Epidemiologické studie poskytují nezbytné informace o příčině, původu, prevalenci, incidenci a trendech nemoci v populaci. Spinocelulární karcinom dutiny ústní představuje rostoucí problém po celém světě. Přestože se tento nádor častěji vyskytuje v rozvojových zemích, se změnami životního stylu dochází k nárůstu incidence onemocnění také v zemích vyspělých (12).

Podle studie Shield et al. (13) bylo v roce 2012 celosvětově diagnostikováno 529 500 zhoubných novotvarů rtu, dutiny ústí a orofaryngu, z toho nejčastěji se jednalo o nádory dutiny ústní v počtu 202 000. Autoři této studie dále předpokládají, že díky demografickým změnám vzroste incidence zhoubných novotvarů uvedených lokalit do roku 2035 o 62 %, na 856 000 nádorů ročně.

2.1.1 Epidemiologie spinocelulárního karcinomu dutiny ústní celosvětově

Incidence spinocelulárního karcinomu dutiny ústní je celosvětově značně nerovnoměrná (Obr. 1). Výskyt v jednotlivých oblastech světa závisí do značné míry na uplatnění rizikových faktorů (14).

Oblasti charakteristické vysokou incidencí jsou jižní a jihovýchodní Asie (např. Srí Lanka, Indie, Pákistán, Taiwan), část západní a východní Evropy (Francie, Maďarsko, Slovensko, Slovinsko), část Latinské Ameriky a Karibiku (Brazílie, Uruguay, Portoriko) a oblast Pacifického regionu (Papua Nová Guinea, Melanésie). Ve vysoce rizikových zemích jako je Srí Lanka, Indie, Pákistán a Bangladéš je karcinom dutiny ústní dokonce nejčastějším nádorem u mužů a malignity dutiny ústní zde představují až 25 % všech hlášených novotvarů (3).



Obr. 1 Incidence karcinomu rtu a dutiny ústní celosvětově

Zdroj: <https://gco.iarc.fr/today>

Kvůli odlišným kulturním praktikám, ke kterým patří žvýkání tabáku, konzumace alkoholu a zejména extrémní užívání betele, je ze všech kontinentů karcinomem dutiny ústní zatížena nejvíce Asie (15). Na indickém subkontinentu, v porovnání s ostatními částmi světa, je nejčastější lokalizací nádoru tvářová sliznice, což odpovídá užívání žvýkacích forem tabáku a betele, které se většinou umísťují do vestibula (16). V Indii je karcinom dutiny ústní

dokonce druhou nejčastější příčinou úmrtí (17). Výjimkou mezi asijskými zeměmi je Japonsko, kde jsou tyto nádory spíše výjimečné (18).

V Evropě je od roku 1990 pozorován asi 30% nárůst karcinomů dutiny ústní. Tento nárůst se částečně přisuzuje zvýšenému užívání alkoholu a kouření, zejména imigranty z jiných zemí (19). Nejnížší incidenci v relativním porovnání s ostatními částmi Evropy vykazují severské země (Finsko, Švédsko), nejvyšší Maďarsko a Francie. Podle posledních zpráv GLOBOCAN (17) jsou v Evropě zhoubné nádory dutiny ústní 18. nejčastější malignitou. V roce 2018 bylo nově diagnostikováno 61 885 nádorů a přibližně 24 000 pacientů na tyto nádory zemřelo.

V USA je ročně diagnostikováno asi 30 000 karcinomů dutiny ústní, to spolu s karcinomem orofaryngu představuje asi 3 % všech malignit u mužů a 2 % u žen (20). Při srovnání afroamerické a bělošské populace lze v USA sledovat rozdíly v incidenci těchto nádorů u pacientů do 65 let a nad 65 let. Tento rozdíl se vysvětluje určitými socioekonomickými faktory a rozdíly v přístupu ke kvalitní zdravotní péči (21).

Data z Afriky jsou omezena na několik registrů nemocničních center, skutečná incidence tak není přesně známá (3). Předpokládá se, že ročně je v Africe diagnostikováno asi 13 600 karcinomů dutiny ústní. To představuje přibližně 1,2 % všech malignit, celkový počet úmrtí na toto onemocnění je asi 9 300 a 5leté přežití pouze 2,14 % (11). V africké populaci je pozorován signifikantní rozdíl v incidenci karcinomu dutiny ústní mezi různými etnickými skupinami. Nejvyšší je u míšenců a bělochů mužského pohlaví. U afrických žen je incidence orálních karcinomů celosvětově nejnížší (22).

U států Oceánie jsou patrné některé výjimečnosti. V Austrálii je celosvětově nejvyšší incidence karcinomu rtu (23). Na Novém Zélandu, oproti zbytku světa, je karcinom dutiny ústní z hlediska incidence až za karcinomem orofaryngu (6). V důsledku zvýšeného užívání tabáku a betele je relativně vysoký výskyt orálních malignit v Papui Nové Guinei a na Šalamounových ostrovech (24). V Papui Nové Guinei je incidence karcinomu dutiny ústní

dokonce celosvětově nejvyšší, v závěsu jsou pak uvedené státy jihovýchodní Asie (13).

2.1.2 Epidemiologie spinocelulárního karcinomu dutiny ústní v České republice

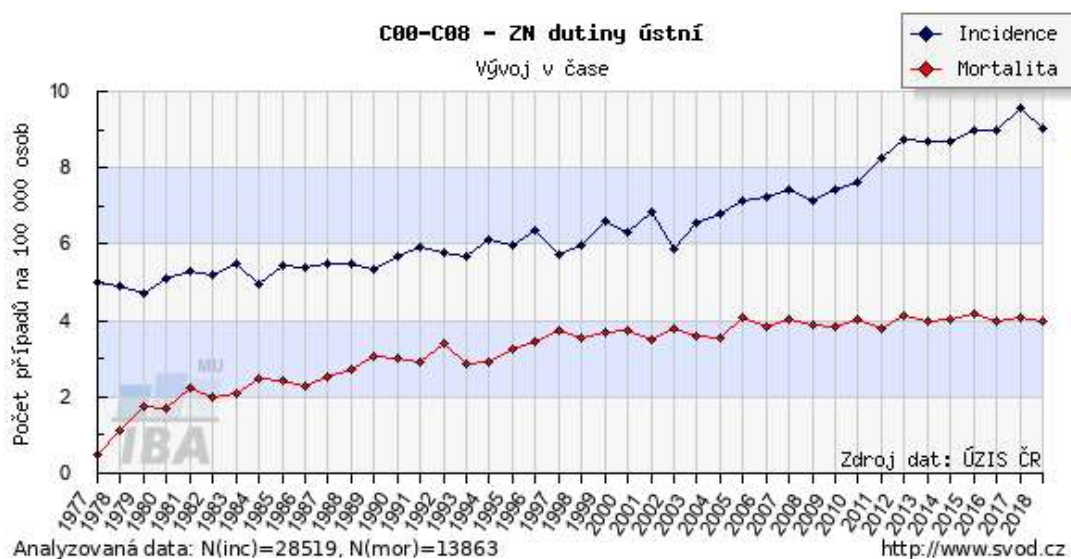
Zhoubné nádory jsou v České republice evidovány od konce 50. let minulého století. V roce 1976 byl založen Národní onkologický registr (NOR), ve kterém jsou sledována všechna hlášená onemocnění zhoubnými novotvary v jejich průběhu (25).

Od roku 2005 je na internetové adrese <http://www.svod.cz> veřejně zpřístupněn webový portál SVOD (Systém pro Vizualizaci Onkologických Dat). Primárním cílem je poskytovat reprezentativní data o výskytu zhoubných nádorů v ČR a o úmrtnosti, která se zhoubnými nádory souvisí. Projekt SVOD vychází z předpokladu, že informace o epidemiologii těchto závažných onemocnění by měly být přístupné všem občanům ČR. Databáze SVOD obsahuje data Národního onkologického registru z let 1977–2018. Údaje lze analyzovat z pohledu základních charakteristik pacientů a diagnostických údajů a také je regionálně a časově třídit (26).

V uvedených statistikách jsou zhoubné nádory dutiny ústní roztríděné samostatně podle diagnóz. Souhrnná analýza označená jako ZN dutiny ústní sdružuje diagnózy C00 – C08. Nejsou tedy zohledněny informace z úvodu kapitoly týkající se vymezení nádorů dutiny ústní a do této kategorie jsou zařazeny i nádory velkých slinných žláz (C07, C08) a u nádorů rtu (C00) není rozlišeno, zdali se jedná o vnitřní nebo zevní část.

Z analýzy dat vyplývá, že hrubá incidence zhoubných novotvarů dutiny ústní (C00-C08) byla v roce 2018 v České republice 9,02 případů na 100 000 osob, tj. v absolutním počtu 958 případů (Obr. 2). Hrubá mortalita 3,96 případů na 100 000 osob, celkově 421 úmrtí. Při srovnání obou pohlaví byla incidence nádorů dutiny ústní u mužů 2x vyšší oproti ženám, tj. 12 případů

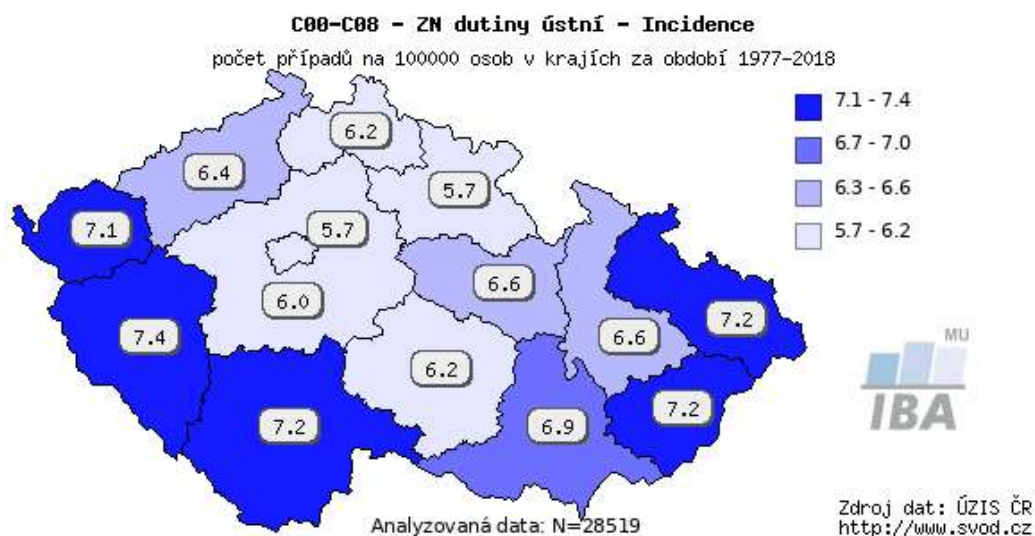
na 100 000 osob u mužů a 6 na 100 000 u žen, mortalita byla u mužů dokonce 3x vyšší, tj. 6 úmrtí na 100 000 osob u mužů, 2 na 100 000 u žen. V roce 1977, kdy byl zahájen sběr dat do registru, byla incidence zhoubných nádorů dutiny ústní 5,01 případů na 100 000 osob, mortalita 0,51 případů na 100 000 osob. Ze statistik z jednotlivých let je pak jasně patrné, že incidence těchto nádorů v ČR každoročně stoupá, mortalita se přibližně v roce 1998 ustálila na hodnotě 4 úmrtí na 100 000 osob a dále nestoupá i přes zvyšující se incidence.



Obr. 2 Vývoj hrubé incidence a mortality zhoubných nádorů dutiny ústní v ČR
Zdroj: <https://svod.cz/>

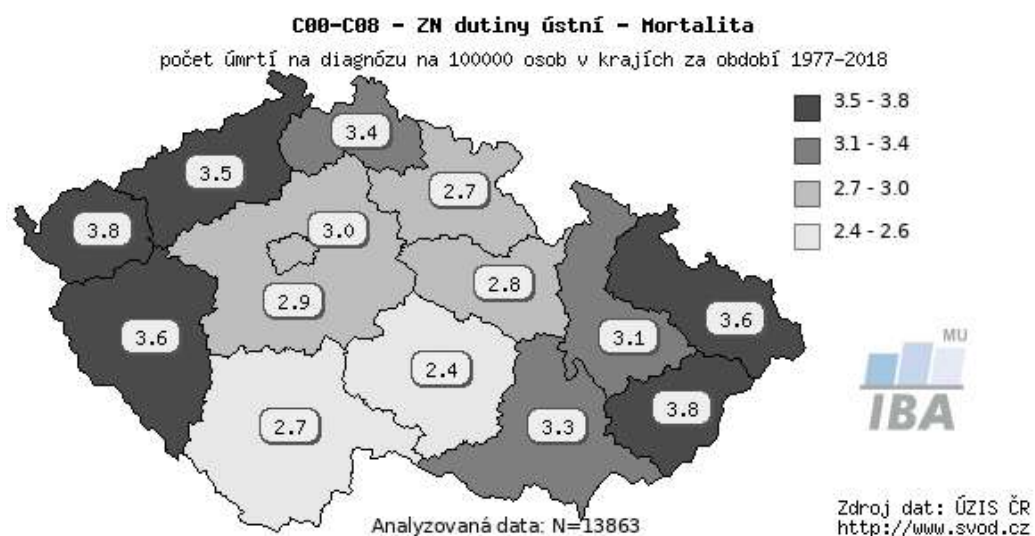
Na základě analýzy věkové struktury populace pacientů je patrné, že přibližně 85 % zhoubných novotvarů dutiny ústní se objevuje u pacientů starších 50 let. Regionálně byla v roce 2018 incidence nejvyšší v Plzeňském kraji (7,4 na 100 000), nejnižší v Praze (5,7 na 100 000) (Obr. 3). Mortalita byla nejvyšší v Karlovarském a Zlínském kraji (3,8 na 100 000), nejnižší v Kraji Vysočina (2,4 na 100 000) (Obr. 4). V Olomouckém kraji byla incidence 6,6 případů na 100 000 osob, mortalita 3,1 na 100 000. Přibližně 23,6 % zhoubných nádorů dutiny ústní bylo v roce 2018 diagnostikováno v I. klinickém stadiu, 13,8 % ve II. stadiu, 15 % ve III. stadiu, 28,7 % ve IV. stadiu a v 18,9 % bylo stadium neznámo. Tato data potvrzují negativní zkušenost, že navzdory dobré přístupnosti dutiny ústní klinickému vyšetření jsou tyto nádory často diagnostikovány v pokročilých stádiích s omezenými možnostmi chirurgické léčby

a nepříznivou prognózou. V celosvětovém srovnání incidence zhoubných nádorů dutiny ústní je Česká republika na 26. místě, na 1. místě je Papua Nová Guinea. Mezi evropskými zeměmi je ČR na 19. místě, na 1. místě je Maďarsko (26).



Obr. 3 Incidence zhoubných nádorů dutiny ústní v jednotlivých krajích ČR
Zdroj: <https://svod.cz/>

Z hlediska postižení jednotlivých lokalit dutiny ústní se v České republice vyskytují nejčastěji zhoubné nádory jazyka s hrubou incidencí 2,19 případů na 100 000 osob, následované nádory ústní spodiny s hrubou incidencí 1,32 případů na 100 000 osob (26).



Obr. 4 Mortalita zhoubných nádorů dutiny ústní v jednotlivých krajích ČR
Zdroj: <https://svod.cz/>

2.2 Etiologie a rizikové faktory

Faktory vedoucí ke vzniku zhoubného bujení lze rozdělit na vnitřní a vnější. Mazánek (25) na základě toho schematicky rozděluje teorie, kterými se vysvětluje kancerogeneze, na teorie endogenní, exogenní a polyetiologické.

Teorie polyetiologické kancerogeneze je založena na trojnásobné koincidenci faktorů, jejichž přítomnost je nutná pro vznik zhoubného novotvaru: endogenního faktoru disponujícího, exogenního faktoru determinujícího a realizačního faktoru (25).

K vnitřním činitelům patří dědičnost, vlivy rasové, věkové a pohlavní. Roli hrají i genetické faktory. Někteří lidé, přestože jsou vystaveni ve velké míře prokázaným rizikovým faktorům, karcinomem dutiny ústní ne onemocní, zatímco u jiných stačí ke vzniku nádoru podstatně nižší expozice (14,25).

Z vnějších faktorů, které se rozhodující měrou podílejí na onemocnění karcinomem dutiny ústní, patří zejména užívání tabáku ve formě kouření, konzumace alkoholu a žvýkání betele. Dalšími činiteli mohou být virové infekce, chronická mechanická traumatizace sliznice dutiny ústní ostrými hranami kariézních zubů nebo chybně zhotovenými zubními náhradami. Uvádí se také profesionální vlivy, příslušnost k nižší socioekonomické skupině a nesprávná výživa (14,25).

Podrobně bude dále pojednáno o etiologických faktorech, kterým se v literatuře v souvislosti se spinocelulárním karcinomem dutiny ústní věnuje nejvíce pozornosti.

2.2.1 Kouření tabáku

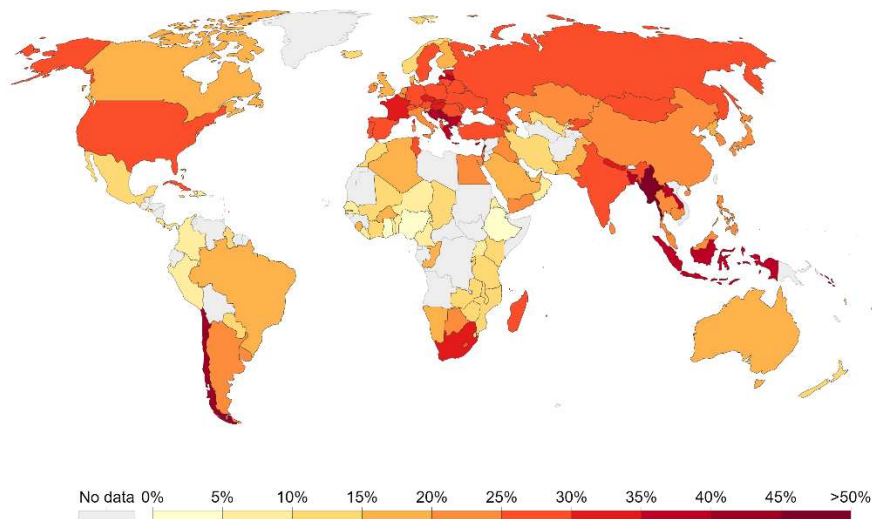
Tabák je produkt z listů rostliny rodu *Nicotiana* z čeledi lilkovité. Hlavním psychoaktivním alkaloidem tabáku je nikotin, který je minoritní složkou tabákových listů a tvoří asi 5 % celkové hmotnosti suchých listů. Při vdechování tabákového kouře je nikotin primárně absorbován plícemi, pokud

je tabák žvýkán nebo šňupán, pak je nikotin absorbován ústní, resp. nosní sliznicí (27). U geneticky, mentálně a sociálně predisponovaných jedinců vyvolává závislost (28). Nikotin také není jedinou psychoaktivní látkou tabáku, ten obsahuje i další alkaloidy se silnými halucinogenními účinky, např. harman nebo norharman (27).

Tabákové společnosti vyrobí ročně asi 5,5 bilionu cigaret, tedy téměř 750 cigaret na každého člověka na planetě včetně dětí. Největšími spotřebiteli jsou státy Asie, Austrálie a Dálného východu, následované státy Ameriky, východní a západní Evropy (Obr. 5). Globální data ukazují, že kouří téměř miliarda mužů, asi 35 % mužů ve vyspělých a 50 % v rozvojových zemích. Přibližně 250 milionů žen jsou denní kuřáčky, 22 % žen ve vyspělých a 9 % v rozvojových zemích. Trendy ukazují, že míra kouření u mužů dosáhla vrcholu a lehce klesá. Prevalence kouření u žen celosvětově vykazuje klesající tendenci, nicméně v některých státech jižní, střední a východní Evropy se zvyšuje. Dále se odhaduje, že přibližně 15 % adolescentů je pravidelných kuřáků (29).

Share of adults who smoke, 2018

The share of men and women aged 15 and older who smoke any tobacco product on a daily or non-daily basis. It excludes smokeless tobacco use.



Source: World Health Organization (via World Bank)

OurWorldInData.org/smoking • CC BY

Obr. 5 Podíl dospělých kuřáků v jednotlivých částech světa

Zdroj: <https://ourworldindata.org/smoking>

Karcinogenita tabáku je více než evidentní. Přibližně čtvrtinu karcinomů dutiny ústní lze přisuzovat kouření cigaret (30). V cigaretovém kouři je přítomno přes 60 karcinogenů a nejméně 16 jich bylo identifikováno v nespáleném tabáku. Mezi nejdůležitější karcinogeny patří nitrosaminy, polycyklické aromatické uhlovodíky a aromatické aminy, tyto látky jsou kauzálně spojeny s karcinomem dutiny ústní. Aktivita karcinogenů se projevuje nejčastěji poškozením DNA (27,31).

Souvislost mezi kouřením a vznikem karcinomu dutiny ústní je silně závislá na dávce. Podobně jako u rakoviny plic je více než počet denně vykouřených cigaret důležitější celková doba kouření, tedy s menším počtem cigaret denně po více let je riziko karcinomu dutiny ústní vyšší než u většího počtu po kratší dobu (32,33). U kuřáků, kteří nikdy nepili alkohol, je asi dvojnásobné riziko vzniku rakoviny dutiny ústní v porovnání s nekuřáky, a dále se zvyšuje s frekvencí a délkou kouření. Podobně bylo zjištěno dvojnásobné riziko vzniku rakoviny ústní dutiny u těžkých konzumentů alkoholu, kteří nikdy nekouřili cigarety. Nejvyšší riziko je pozorováno u těch, kteří současně kouří i silně konzumují alkohol, přičemž riziko je více než pětinasobné (30,34).

Riziko karcinomu dutiny ústní výrazně stoupá, pokud je doba kouření delší než 20 let a počet cigaret za den vyšší než 20 (35). Nicméně při podobné úrovni expozice tabákovým karcinogenům se nádor dutiny ústní vyskytne pouze u některých jedinců. To může naznačovat důležitou roli genetických faktorů při vzniku a progresi nádoru (36).

Byly prokázány jednoznačné výhody ukončení kouření. Riziko vzniku karcinomu dutiny ústní se během 4 let po ukončení začíná snižovat a po 20 letech dosahuje podobné úrovně jako u těch, kteří nikdy nekouřili (37).

Karcinogenní je i žvýkání tabáku, zatímco karcinogenita šňupání je méně evidentní. U osob žvýkajících tabák bylo zjištěno dvojnásobné riziko vzniku karcinomu dutiny ústní v porovnání s osobami, které tabák nežvýkaly. Z hlediska nádorů dutiny ústní tak tento způsob užívání tabáku nelze považovat za bezpečnou alternativu (38).

2.2.2 Konzumace alkoholu

Hlavní účinnou látkou v alkoholických nápojích je etanol, který vzniká kvašením (fermentací) sacharidů v ovoci a škrobu v obilninách. Lihoviny, jako je whisky, brandy a vodka se vyrábějí destilací fermentovaných produktů. Fermentace sacharidů je neúplná v pivu a úplná ve víně, s výsledným obsahem alkoholu mezi 3-8 %, resp. 7-18 %. Destilované produkty mají obsah alkoholu 30 % a více (27).

Etanol se rychle vstřebává žaludkem a tenkým střevem a dostává se do centrálního nervového systému, kde působí jako depresor. Kromě toho etanol zvyšuje aktivitu dopaminu, který způsobuje uspokojivé pocity, a serotoninu, ten může vyvolávat nutkavé poruchy a agresivitu. Celkové účinky etanolu závisí na množství vypitého alkoholu, době, po kterou se pije, a předchozí historii užívání (39).

Pravidelná konzumace vysokých dávek alkoholu může vyvolat závislost charakterizovanou rozvojem tolerance a abstinčních příznaků. Typickým rysem závislosti na alkoholu je nutkavé užívání, často provázené negativními sociálními a psychologickými důsledky. Závislost na alkoholu má genetické a environmentální složky se složitým způsobem interakce (40).

Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) celosvětově konzumují alkohol asi 2 miliardy lidí a téměř 80 milionů trpí diagnostikovatelnými poruchami nadměrného užívání. Těžké pití je definováno jako pravidelné překročení určitého množství (30 g čistého etanolu) každý den nebo překročení určitého množství při jedné příležitosti (50 g čistého etanolu) alespoň jednou týdně. Velmi rozšířené je užívání alkoholu i mezi adolescenty (41).

Pravidelná konzumace alkoholu je spojena se zvýšeným rizikem karcinomu dutiny ústní. Toto riziko je závislé na dávce. U osob konzumujících v přepočtu 40-50 g čistého etanolu denně je riziko asi 2-3x vyšší než u abstinentů (42,43). Na rozdíl od kouření je pro konzumaci alkoholu zásadnější frekvence užívání více než celková doba, tedy spotřeba většího množství etanolu po kratší dobu má vyšší riziko onemocnění v porovnání s nižším příjem

po delší dobu (5). Nadměrnému užívání alkoholu lze přisuzovat asi 7-19 % karcinomů dutiny ústní (44,45).

Hlavními enzymy metabolizujícími alkohol jsou alkoholdehydrogenáza, která katalyzuje oxidaci etanolu na acetaldehyd a aldehyddehydrogenáza, která oxiduje acetaldehyd na acetát. Právě acetaldehyd je pro mnohonásobné mutagenní účinky na DNA zodpovědný za karcinogenitu etanolu (43). Etanol navíc není jediným karcinogenem přítomným v alkoholu. Vedlejší složky jako jsou nitrosaminy, akrylamid a oxidované polyfenoly jsou klasifikovány jako pravděpodobné karcinogeny, jelikož experimenty na zvířatech ukazují mutagenní aktivitu na buňky orálního epitelu (46).

Přímé dráždění sliznice také nemusí být rozhodující, protože rizikost konzumace alkoholu nezávisí na koncentraci nápoje, ale na celkovém množství požitého etanolu. Navíc se vliv alkoholu projevuje i na místech, kde nepřichází do styku se sliznicí, jako je tomu např. u karcinomu laryngu. Alkoholů se často přisuzuje role kokarcinogenu, tj. látky, která facilituje působení karcinogenů obsažených v cigaretovém kouři (14,25).

Podobně jako u kouření i u konzumace alkoholu se popisuje snížení rizika karcinomu dutiny ústní při ukončení užívání. Podle studií se ale riziko začne snižovat až po 20 letech od ukončení, což se může vysvětlovat určitými nevratnými poškozeními tkání souvisejícími s pitím alkoholu (37).

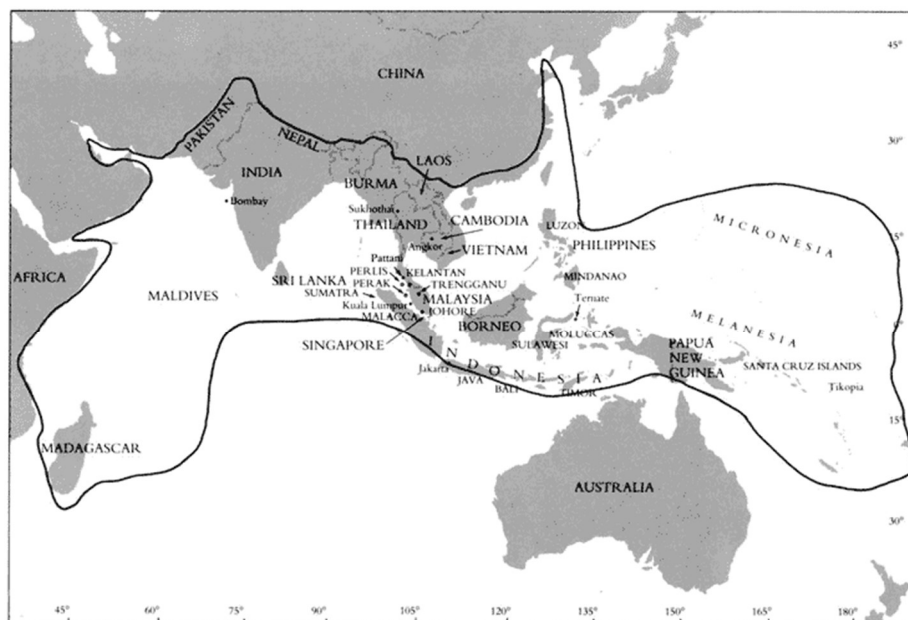
2.2.3 Žvýkání betele

Žvýkání betele, přesněji betelového sousta, činnost podobnou žvýkání koky nebo tabáku, praktikuje celosvětově více než 600 milionů lidí, zejména z oblastí jihovýchodní Asie a Tichomořských ostrovů (Obr. 6). Termínem betelové sousto se označují různé produkty, nejčastější součásti jsou: listy pepřovníku betelového, které obalují ostatní složky, oříšek z palmy areky

obecné, hašené vápno, extrakt z akácie a různé aromatické přísady, koření, někdy i tabák (47,48).

Hlavním účelem žvýkání betele je extrakce alkaloidů, z nichž dominantní je arekolin, přírodní cholinergní agonista podobný nikotinu. Dalšími alkaloidy přítomnými v menším množství jsou arekaidin, guvacolin a guvacin. Arekové alkaloidy mají řadu účinků, např. stimulaci slinných a slzných žláz, zvýšení svalového tonu a zpomalení srdečního. Uvedené alkaloidy jsou stimulanty, které zlepšují schopnost pracovat, zvyšují bdělost a mají euforické účinky (49). Arekolin je mírně toxický a může vyvolat psychiatrické poruchy a závislost mezi těžkými uživateli (50).

Odhaduje se, že zhruba 10-20 % světové populace, tj. 600-1200 milionů lidí žvýká betel, jedná se tedy o čtvrtou nejčastěji užívanou psychoaktivní látku po nikotinu, etanolu a kofeinu (51,52). Prevalence užívání betele je mezi dospělými v jihovýchodní Asii dramaticky vysoká, mezi 25 a 50 %, v některých oblastech až 90 %, bez větších rozdílů mezi muži a ženami (52). Vysoká prevalence je hlášena také mezi jihoasijskými komunitami migrantů v západních zemích.



Geographical Distribution of Betel Chewing

Obr. 6 Oblasti charakteristické vysokou prevalencí žvýkání betele
Zdroj: Rooney DF. *Betel Chewing Traditions in South-East Asia*, Kuala Lumpur, Oxford University Press, 1993

Betelové sousto je klasifikováno jako orální karcinogen se závislostí na dávce. Mechanismus působení není zcela jasný. Při žvýkání betele byla prokázána endogenní nitrosace s následnou produkcí potenciálně karcinogenních nitrosaminů. Dále se popisuje vnik reaktivních forem kyslíku v dutině ústní v důsledku autooxidace polyfenolů obsažených v arekovém oříšku, zvýšené alkalickým pH z hašeného vápna (53,54).

Žvýkání betele téměř trojnásobně zvyšuje riziko karcinomu dutiny ústní (55). V oblastech s velmi vysokou prevalencí žvýkání betele je tomuto chování přisuzováno 50 % nádorů dutiny ústní u mužů a téměř 90 % nádorů u žen (56).

2.2.4 Lidský papilomavirus

Lidský papilomavirus (human papilloma virus, HPV), DNA virus z čeledi Papillomaviridae, je spojován zejména se zvýšeným rizikem karcinomu orofaryngu. Existuje více než 200 typů HPV. Podle schopnosti vytvářet nádorové změny v buňkách se HPV rozdělují do dvou velkých skupin – low risk HPV (nízce rizikové, LR-HPV) a high risk HPV (vysoce rizikové, HR-HPV). Stejně jako u rakoviny děložního čípku jsou v oblasti hlavy a krku nejrizikovější typy HPV 16 a 18 (57). U pacientů s orální infekcí HPV 16 bylo zjištěno až 15x vyšší riziko karcinomu orofaryngu (58).

Prevalence, perzistence a determinanty orální infekce HPV nejsou dosud přesně známy. Podobně není jasně vysvětlený ani mechanismus, jakým nosičství HPV vede ke vzniku karcinomu. Ve velké studii byla u populace USA zjištěna celkově 7% prevalence orální infekce HPV, přičemž u mužů byly zaznamenány 2 vrcholy s prevalencí 10 % ve věkových skupinách 25-30 a 50-55 let. Byly také identifikovány rizikové faktory pro orální infekci HPV. Patří mezi ně kouření, konzumace alkoholu, vyšší počet sexuálních partnerů v životě a vyšší počet orálně sexuálních partnerů (59).

HPV se řadí mezi sexuálně přenosná onemocnění (57). Podle studie INHANCE (International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium) je zvýšené riziko karcinomu orofaryngu při 6 nebo více sexuálních partnerech v průběhu života, při 4 nebo více orálních sexuálních partnerech a při brzkém začátku sexuálního života před 18. rokem (60).

Celosvětově se HPV infekci přičítá 18-28 % karcinomů orofaryngu, v USA se odhady blíží 70 % (57). V metaanalýze, ve které soubor čítal 5396 pacientů s karcinomem orofaryngu, byl zaznamenán nárůst podílu HPV pozitivních (HPV+) karcinomů ze 40,5 % před rokem 2000 na 72,2 % po roce 2005, přičemž výrazný nárůst byl pozorován zejména v Severní Americe (61). V Evropě bylo zjištěno zastoupení HPV+ karcinomů orofaryngu přibližně 31 % (62). Vzhledem k rychlému tempu nárůstu těchto nádorů v USA se díky epidemiologickým trendům předpokládá, že podíl HPV+ karcinomů orofaryngu v Evropě bude stoupat ze současné jedné třetiny případů a přiblíží se podílu u populace USA, tedy na přibližně dvě třetiny (57).

Na základě poznatků o HPV infekci v souvislosti s karcinomem orofaryngu se dříve předpokládalo, že podobnou měrou se HPV infekce podílí i na vzniku karcinomu dutiny ústní. Z výsledků epidemiologických studií z posledních let s velkými soubory pacientů však vyplývá, že orální infekci HPV je možno přičítat jen asi 3-5 % karcinomů této lokalizace (57,63).

Velmi důležitým poznatkem je podstatně lepší prognóza HPV+ karcinomů oproti HPV- karcinomům. Tato lepší prognóza je do značné míry nezávislá na způsobu léčby a přisuzuje se méně častému výskytu závažnějších genetických alterací u HPV+ karcinomů, jejich vyšší imunogenitě a celkově lepšímu biologickému statusu nemocných (14).

2.2.5 Význam výživy

Přibližně 30–40 % všech zhoubných nádorů lze spojovat s nezdravou výživou, nedostatkem fyzické aktivity a obezitou. Nedostatek ovoce, zeleniny a potravin obsahujících karotenoidy do jisté míry souvisí i s nádory dutiny ústní. Existují studie, podle kterých byl vysoký příjem ovoce a zeleniny spojen se snížením rizika karcinomu dutiny ústní o polovinu (64).

Mechanismus působení a role různých mikronutrientů nejsou zcela jasné. Předpokládá se, že rostlinné potraviny obsahují látky s antioxidačními a protikarcinogenními vlastnostmi, např. vitamíny A, C, E, karotenoidy, flavonoidy, foláty, a že tyto látky mohou hrát zásadní roli při vyvážení škodlivých účinků kouření a konzumace alkoholu (65,66,67).

Přestože studie poskytují důkazy o protektivním vlivu konzumace ovoce a zeleniny, je otázkou, zda je způsob výživy skutečně nezávislým rizikovým faktorem nebo jen důsledkem jiného životního stylu. Těžcí kuřáci a uživatelé alkoholu s vysokým rizikem karcinomu dutiny ústní obvykle konzumují malé množství ovoce a zeleniny, což vede k podezření, že by souvislost mezi nezdravou výživou a zvýšeným rizikem orálních malignit mohla být falešná (14,68).

2.2.6 Příslušnost k nižší socioekonomické skupině

Často uváděným rizikovým faktorem karcinomu dutiny ústní je také nízký socioekonomický status. Nízká úroveň dosaženého vzdělání v porovnání s vysokou je spojena s 2,5x vyšším rizikem vzniku nádoru hlavy a krku, přičemž třetinu tohoto zvýšeného rizika není možné vysvětlit rozdíly v distribuci kouření cigaret a konzumace alkoholu u obou skupin. Při zohlednění těchto tradičních rizikových faktorů zůstává nízká úroveň vzdělání u nekuřáku a abstinentsů spojena s minimálně 50% zvýšením rizika vzniku karcinomu. Podobně nízký příjem v porovnání s vysokým představuje 2,44x vyšší riziko vzniku nádoru

hlavy a krku, 39 % tohoto zvýšeného rizika není možno vysvětlit rozdíly v kouření cigaret a konzumaci alkoholu. Příslušnost k nižší socioekonomické skupině však není kauzálně spojena s rizikovým chováním („příčina příčiny“). Vyšší riziko karcinomu dutiny ústní u těchto osob tedy nelze přisuzovat pouze kouření a pití, ale naznačuje potenciální roli dosud neidentifikovaných rizikových faktorů a mechanismů, které jsou s nízkým socioekonomickým statutem spojeny (69).

2.2.7 Orální zdraví

Popisuje se také souvislost karcinomu dutiny ústní s nízkým orálním zdravím. Opět zůstává otázkou, zdali jsou nedostatečná hygiena dutiny ústí a zanedbaný stav chrupu samostatnými rizikovými faktory nebo spíše následky životního stylu, kouření a užívání alkoholu u rizikové populace (14).

Po zohlednění kouření a konzumace alkoholu se ukázalo, že riziko karcinomu dutiny ústní je nepatrně nižší u osob, kterým chybí méně než 5 zubů, chodí pravidelně alespoň 1x ročně na zubní prohlídku a čistí si zuby alespoň jednou denně. Nebylo také prokázáno, že by nošení dobře zhotovených zubních náhrad bylo spojeno s vyšším rizikem vzniku tohoto nádoru (70).

Zdrojem kontroverzí po celá desetiletí byla otázka zvýšeného rizika karcinomu dutiny ústní při používání ústních vod, zejména těch s obsahem alkoholu. V metaanalýze Gandini et al. (71) nebyla prokázána statisticky významná závislost mezi rizikem karcinomu dutiny ústní a pravidelným používáním ústních vod bez alkoholu i s alkoholem, včetně častějšího užívání vícekrát denně.

2.3 Diagnostika spinocelulárního karcinomu dutiny ústní

Dutina ústní je velmi dobře přístupná k vyšetření pro lékaře i pro pacienta v rámci samovyšetření. Přesto je mnoho nádorů dutiny ústní diagnostikováno v pokročilých stadiích choroby. Nejčastějšími příznaky bývají zduření nebo nehojící se vřed na sliznici dutiny ústní, bolesti při polykání, pocity cizího tělesa, potíže s mluvením. V pozdějších stadiích se vyskytuje foetor ex ore, krvácení z úst, omezené otevírání nebo dušnost. Vzhledem k tomu, že u 15-75 % pacientů jsou diagnostikovány uzlinové metastázy, může být prvním projevem karcinomu dutiny ústní také zduření na krku. Vzdálené metastázy v době primární diagnózy většinou nebývají přítomny (14).

2.3.1 Klinické vyšetření

Součástí klinického vyšetření, které je základem stanovení správné diagnózy, je odebrání anamnézy, jednotlivé vyšetřovací metody a biopsie. V anamnéze se ptáme na veškeré příznaky, které mohou upozornit na přítomnost malignity v dutině ústní. Dotazujeme se na dobu trvání příznaků, jednotlivé symptomy se snažíme dále specifikovat (lokalizace, intenzita, propagace). Ptáme se na výskyt zhoubných nádorů v rodině. Pátráme po možných etiologických činitelích (kouření, konzumace alkoholu). Při aspekci postupně vyšetřujeme jednotlivé lokality dutiny ústní. Všímáme si nehojících se lézí na sliznicích, resp. jakýchkoliv slizničních změn. Podezřelé jsou zejména ulcerace s navalitymi okraji, ale také exofyticky rostoucí tumory. Nedílnou součástí vyšetření je palpace, která umožňuje u lézí zasahující hlouběji pod sliznici přesněji určit rozsah nádoru. U každého nádoru se posuzuje velikost, konzistence, pohyblivost a vztah vůči okolí. Palpace je také nezbytná při vyšetření krčních mízních uzlin. Ke stanovení definitivní histologické diagnózy je nutný odběr reprezentativního vzorku ze suspektní nádorové tkáně. Odběr v dutině ústní se většinou provádí v lokální anestezii (14,25).

2.3.2 Zobrazovací metody

Zobrazovací metody slouží k průkazu nádoru, upřesnění jeho rozsahu a určení klinické (předléčebné) TNM klasifikace. V rámci dispenzarizace po léčbě se pak zobrazovací metody používají k posouzení efektu léčby a k vyloučení nebo potvrzení recidivy onemocnění (14).

Z konvenčních rentgenologických vyšetření se standardně používá ortopantomogram (hodnocení invaze nádoru do orofaciálního skeletu (Obr. 7), vyšetření chrupu před léčbou) a snímek plic (prvotní vyloučení metastatického postižení). Ultrazvukové vyšetření je u nádorů dutiny ústní málo výtěžné pro



Obr. 7 Ortopantomogram pacienta se spinocelulárním karcinomem retromolární oblasti vlevo s invazí do dolní čelisti

nepříznivé sonografické podmínky. Velmi efektivní je však pro detekci, lokalizaci a bližší určení lymfatických uzlin na krku. Vyšetření výpočetní tomografií (CT) je považováno za standardní a dobře dostupnou metodu zobrazení struktur hlavy a krku. Po nitrožilní aplikaci jodové kontrastní látky je dosaženo lepšího tkáňového rozlišení a tím i detekce nádorové tkáně. Vedle hodnocení primárního nádoru umožňuje CT také posouzení lymfatických uzlin. Vyšetření magnetickou rezonancí (MR) umožňuje nejvyšší kontrastní rozlišení měkkých tkání, lépe zobrazuje kostní invazi a perineurální šíření nádoru. Tím umožňuje vyšší přesnost stanovení TNM klasifikace. Hlavní výhodou MR je absence ionizujícího záření, nevýhodou pak délka vyšetření. Pro diagnostiku

zhoubných nádorů dutiny ústní a metastáz je v poslední době stále častěji využívána pozitronová emisní tomografie (PET), což je funkční vyšetření založené na zachycení vyšší metabolické aktivity nádorových buněk po podání radiofarmaka fluoro-deoxy-glukózy. Zejména v kombinaci s morfologickou zobrazovací metodou, nejčastěji CT, se zvyšuje přesnost vyšetření. PET-CT tak umožňuje lepší topizaci nádoru a také vyloučení nebo potvrzení regionálních i vzdálených metastáz (14,25).

2.4 Staging nádorů dutiny ústní

Praxe rozdělovat zhoubné nádory do skupin podle tzv. stadií – staging, vychází ze skutečnosti, že míra přežití pacientů byla u lokalizovaného onemocnění vyšší než u onemocnění s propagací mimo primární origo nádoru. TNM systém pro klasifikaci zhoubných nádorů vyvinul Pierre Denoix (Francie) mezi roky 1943 a 1952. 1. vydání TNM klasifikace vyšlo roce 1968 na základě práce zvláštního výboru International Union Against Cancer (UICC). Rozdělení zhoubných nádorů do stadií může sloužit řadě společných cílů, zejména pak:

1. pomáhá klinikovi naplánovat léčbu,
2. poskytuje určité údaje o prognóze,
3. napomáhá hodnotit léčebné výsledky,
4. usnadňuje výměnu informací mezi jednotlivými léčebnými centry,
5. přispívá k průběžnému výzkumu zhoubných nádorů u člověka,
6. podporuje aktivity v oblasti kontroly nádorových onemocnění.

TNM systém je založen na hodnocení tří složek, přiřazením číslice k těmto třem složkám je dán rozsah onemocnění:

T – rozsah primárního nádoru (T0, T1, T2, T3, T4)

N – nepřítomnost či přítomnost a rozsah metastáz v regionálních mízních uzlinách (N0, N1, N2, N3)

M – nepřítomnost či přítomnost vzdálených metastáz (M0, M1)

Níže jsou stručně uvedena vybraná základní pravidla použitelná pro všechny anatomické lokalizace:

1. Všechny případy by měly být mikroskopicky ověřeny.
2. Pro každou lokalizaci existují dvě klasifikace:
 - a. *Klinická klasifikace* (předléčebná klasifikace), označovaná jako TNM (nebo cTNM), je důležitá pro výběr a hodnocení léčby. Je založena na informacích získaných před léčbou na podkladě klinického vyšetření, zobrazovacích metod, biopsie atd.
 - b. *Patologická klasifikace* (pooperační histopatologická klasifikace), označovaná jako pTNM se používá jako vodítko adjuvantní terapie a poskytuje doplňující data k odhadu prognózy a propočtu konečných výsledků. Je založena na informacích získaných před léčbou doplněných nebo pozměněných dalšími nálezy, které byly získány během chirurgického výkonu a z patologického vyšetření.
3. Po stanovení kategorií T, N, M a/nebo pT, pN, pM je možno určit stadium onemocnění. Stanovená klasifikace TNM a stadium zůstávají ve zdravotnické dokumentaci beze změny.
4. Pokud máme pochybnosti o správném zařazení do TNM klasifikace, měla by se zvolit kategorie nižší, tj. méně pokročilá. Toto je třeba mít na zřeteli rovněž při zařazování do stadií (72).

2.4.1 TNM klasifikace 7. vydání – dutina ústní

V disertační práci tvoří soubor pacienti s diagnostikovanými karcinomy dutiny ústní v letech 2011–2016. Tyto nádory byly tedy hodnoceny podle 7. vydání TNM klasifikace z roku 2009 (česká verze z roku 2011) (73).

TNM klinická klasifikace

T – primární nádor

TX primární nádor nelze hodnotit

T0 bez známek primárního nádoru

Tis karcinom in situ

T1 nádor do 2 cm v největším rozměru

T2 nádor větší než 2 cm, ne však více než 4 cm v největším rozměru

T3 nádor větší než 4 cm v největším rozměru

T4a nádor invaduje skrz kortikalis kosti, do hlubokých/extraglosálních svalů jazyka, do čelistní dutiny nebo kůže tváře

T4b nádor přestupuje do fossa infratemporalis, pterygoidního výběžku kosti klínové či baze lební nebo obrůstá a. carotis interna

Poznámka: Samotná povrchová eroze kosti/lůžka zubního primárním nádorem dásně nestačí ke klasifikace nádorů jako T4

N – regionální mízní uzliny (krční)

NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit

N0 regionální mízní uzliny bez metastáz

N1 metastáza v jediné stejnostranné mízní uzlině, do 3 cm v největším rozměru

N2 metastázy podle následujícího popisu

N2a metastáza(y) v jediné stejnostranné mízní uzlině, > 3 a ≤ 6 cm v největším rozměru

N2b metastáza(y) ve vícero stejnostranných mízních uzlinách, žádná není > 6 cm v největším rozměru

N2c metastáza(y) v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách, žádná není > 6 cm v největším rozměru

N3 metastáza(y) v mízní uzlině > 6 cm v největším rozměru

Poznámka: Mízní uzliny ve střední čáře se považují za stejnostranné uzliny.

M – Vzdálené metastázy

MX vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 bez vzdálených metastáz

M1 vzdálené metastázy

pTNM patologická klasifikace

Kategorie pT a pN odpovídají kategoriím T a N.

pN0

Histologické vyšetření vzorků ze selektivní krční disekce má standardně zahrnovat 6 a více mízních uzlin. Jsou-li uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0. Pokud je kritériem klasifikace pN velikost, měří se velikost metastázy, nikoli velikost celé mízní uzliny.

Rozdělení do stadií

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T2, T4A	N2	M0
Stadium IVB	jakékoliv T	N3	M0
	T4b	jakékoliv N	M0
Stadium IVC	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1

2.4.2 TNM klasifikace 8. vydání – dutina ústní

Od 1. ledna 2018 vešlo v České republice v účinnost 8. vydání TNM klasifikace. V tomto vydání došlo v souvislosti se stagingem nádorů hlavy a krku k zásadním modifikacím a doplňkům. Ve stručnosti jsou zde proto uvedeny změny mezi 7. a 8. vydáním TNM klasifikace.

U karcinomu dutiny ústní byla jako kritérium ke stanovení kategorie T nově začleněna hloubka invaze nádoru (depth of invasion – DOI). To umožňuje odlišit nádory s menším horizontálním rozměrem, ale agresivnějším chováním. Současně byl odstraněn parametr invaze nádoru do hlubokých extraglosálních svalů jazyka. Úpravy kategorie T reflektují výsledky studií z posledních desetiletí, které naznačovaly, že hloubka invaze je negativní prognostický faktor, zejména u karcinomů jazyka, tvářové sliznice a spodiny dutiny ústní (74).

Další změnou je nový systém stagingu HPV+/p16+ karcinomů orofaryngu (74).

V neposlední řadě je zásadní změnou v 8. vydání TNM klasifikace zavedení šíření nádoru mimo uzlinu (v angličtině extranodal extension – ENE) při stanovení kategorie N v klinické i patologické klasifikaci nádorů, které nejsou asociované s HPV. Propagace mimo uzlinu, v češtině také označovaná jako extranodální šíření, je již dlouhou dobu známá důležitá charakteristika uzlinových metastáz u tradičních (typicky s kouřením spojených) nádorů hlavy a krku. V 7. vydání TNM klasifikace však tento faktor nebyl zohledněn. Změny N kategorie v 8. vydání jsou založeny na analýze dat rozsáhlých souborů nádorů dutiny ústní, které jsou primárně léčeny chirurgicky, a tedy umožňují podrobné zhodnocení histopatologických znaků, jako je právě šíření mimo uzlinu (74).

Nová klasifikace N kategorie se může jevit složitá a pro kliniky matoucí. V zásadě však lze změny shrnout následovně: u pN1 kategorie, tedy u metastázy v jedné stejnostranné mízní uzlině do 3 cm v největším rozměru, se v případě extranodálního šíření mění kategorie na pN2a; kategorie pN2 se v případě propagace mimo uzlinu mění na pN3b, zatímco ostatní N kategorie při absenci extranodálního růstu zůstávají stejné jako v 7. vydání. Přítomnost

klinické propagace nádoru mimo uzlinu mění všechny kategorie na méně příznivou podkategorii N3b (cN3b). Nová podkategorie N3a je vytvořena pro přítomnost objemné uzliny větší než 6 cm v největším rozměru, bez extranodální šíření (74). Rozdělení do stadií zůstává beze změny (72).

2.5 Terapie spinocelulárního karcinomu dutiny ústní

Komplexní péče o pacienty se spinocelulárním karcinomem dutiny ústní v sobě zahrnuje nejen vlastní onkologickou léčbu, ale i všechna ostatní opatření, která příznivě ovlivňují celkový stav nemocného, tedy i léčbu doplňkovou, léčbu bolesti, zajištění kvalitní výživy a psychosociální rehabilitaci nemocného po skončení terapie. Jednotlivými dosud uznávanými modalitami protinádorové terapie jsou chirurgická léčba, radioterapie, chemoterapie, biologická léčba, resp. cílená léčba a imunoterapie (25).

2.5.1 Chirurgická léčba

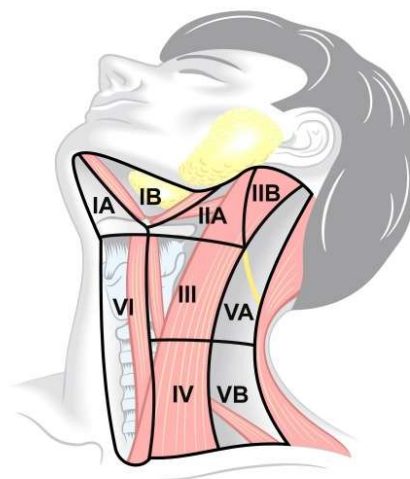
Hlavní léčebnou modalitou orálních malignit je chirurgický výkon. Jedním z největších problémů chirurgické onkologie je dosažení úplného odstranění nádoru v primárním origu. Odstranění mikroskopických nebo subklinických ložisek karcinomu je velmi důležité pro lokální kontrolu choroby. Během chirurgického výkonu je viditelný nebo palpačně hmatný nádor resekován tak, aby byla zajištěna kompletní exstirpace (75). K dosažení histologicky negativního resekčního okraje by se měl chirurg snažit nádor odstranit s lemlem zdravé tkáně přibližně 10 mm (76). Na povrchu sliznice je nádor dobře viditelný, chirurg tak může dostatečných okrajů dosáhnout snadněji. Nicméně v hlubokých tkáních většinou nádor není viditelný, ale pouze palpačně hmatný, rozsah resekce tedy závisí hlavně na klinickém úsudku a zkušenostech chirurga, interpretacích zobrazovacích vyšetření a předoperačním plánování (75).

Resekáty nádoru jsou předány patologovi, který makroskopickým a mikroskopickým vyšetřením celého vzorku vyhodnotí, zdali je nádor zcela odstraněn nebo je v primární lokalizaci nádorové reziduum. Vyšetření resekátů může patolog provést peroperačně a pooperačně. Peroperační vyšetření se provádí pomocí kryostatu (zmrazovací mikrotom), na základě poznatků patologa se chirurgický výkon může eventuálně radikalizovat. Tento postup má svá omezení (omezený čas na vyhodnocení, omezený počet vzorků, horší výpovědní hodnota v porovnání s parafínovými bločky, nemožnost vyšetření kosti), přesto se jedná o důležitou metodu, která pomáhá posoudit adekvátnost resekce během operace. Pooperační vyšetření preparátů pomocí parafinových bločků představuje rutinní patologické vyšetření, které slouží ke stanovení patologického stadia nádoru a následné strategie léčby (75).

Pacienti s negativními resekčními okraji vyžadují pouze dispenzarizaci (raná stadia, pT1N0 a pT2N0) nebo adjuvantní terapii v případě přítomnosti jiných nepříznivých faktorů (pT3, pT4, extranodální šíření, perineurální invaze, vaskulární invaze). Pacienti s pozitivními resekčními okraji jsou obvykle reoperováni nebo je u nich indikována adjuvantní terapie (77). Management léčby pacientů s blízkými resekčními okraji je komplikovanější a při plánování další terapeutické strategie se musí zvážit více faktorů. U těchto pacientů jsou hlavní léčebné možnosti reoperace, adjuvantní terapie nebo jejich vzájemná kombinace. Reoperace pomáhá snížit potřebu zajišťovací adjuvantní terapie, není však všeobecně akceptováno, že by reoperace měla vliv na celkové přežití (78). Pokud nejsou přítomny další negativní prognostické faktory, může být i v případě blízkých resekčních okrajů zvolena důsledná dispenzarizace.

Chirurgický management regionálních lymfatických uzlin je dán rozsahem nádoru při primárním stagingu. Pacienti, kteří podstupují exstirpaci karcinomu dutiny ústní, by s výjimkou malých nádorů T1 měli podstoupit disekci stejnostranných krčních mízních uzlin. U pacientů s pokročilými nádory jazyka, ústní spodiny nebo alveolu, které se blíží nebo překračují střední čáru, by měla být provedena oboustranná krční disekce. Pro nádory dutiny ústní je

doporučena selektivní krční disekce oblastí I-III klasifikace dle Robbinse (Obr. 8). Rozhodnutí o provedení elektivní krční disekce by mělo být založeno na riziku okultních metastáz v příslušné oblasti. U karcinomů dutiny ústní je současně nejlepším prediktorem okultních metastáz hloubka invaze. Pokud je hloubka invaze více než 3 mm, měla by být elektivní krční disekce provedena (77).



Obr. 8 Rozdělení krčních oblastí, klasifikace dle Robbinse

Zdroj: Teymoortash A, Werner JA. Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2012;11: Doc04.

2.5.2 Adjuvantní léčba

Maxilofaciální chirurg je většinou první odborník, který se nemocnému s karcinomem dutiny ústní věnuje. Odpovědnost za adjuvantní léčbu pak obvykle přebírá radioterapeut nebo klinický onkolog.

Ozařování patří mezi fyzikální metody léčby. Pro terapeutický účinek je využíváno ionizující záření v podobě elektromagnetického vlnění nebo korpuskulárního záření. V současné době se za standardní zdroje ionizujícího záření pro zevní radioterapii pokládají lineární urychlovače. Spinocelulární karcinom dutiny ústní je nádor relativně radiosenzitivní. Jako hlavní léčebná modalita místo operačního výkonu je kurativní radioterapie u těchto nádorů indikována výjimečně. Častěji je ozařování využíváno jako adjuvantní léčba.

Hlavním cílem při radioterapii je aplikace předepsané a potřebné dávky ionizujícího záření na cílové oblasti a maximální šetření okolních tkání. Nejčastěji používané formy ozařování v léčbě nádorů dutiny ústní jsou zevní radioterapie, brachyterapie a v poslední době také protonová terapie (14).

Chemoterapie se u nádorů dutiny ústní jako samostatná léčebná modalita nepoužívá. Uplatnění nachází zejména jako součást adjuvantní terapie v kombinaci s radioterapií u lokoregionálně pokročilých nádorů. V současné době je nejpoužívanější kombinace cytostatik 5-fluorouracilu a cisplatin (14,25).

2.6 Histopatologické prognostické faktory

Histopatologické vyšetření preparátů odebraných během chirurgického výkonu poskytuje důležité informace, které mají zásadní vliv na management pooperační léčby a odhad prognózy onemocnění. V rámci histopatologického stagingu spinocelulárního karcinomu dutiny ústní existuje řada prognostických faktorů, které lze rozdělit na faktory vztahující se k primárnímu nádoru:

- lokalizace nádoru
- velikost nádoru
- hloubka invaze
- histologický grading
- perineurální invaze
- vaskulární invaze
- postižení skeletu
- postižení kůže
- resekční okraje

a faktory vztahující se k regionálním (krčným) mízním uzlinám:

- přítomnost/nepřítomnost uzlinových metastáz
- počet, velikost postižených uzlin

- laterality, anatomická lokalizace postižených uzlin
- extranodální šíření (makroskopické/mikroskopické).

Uvedené histopatologické prognostické faktory mohou mít v různé míře význam pro predikci rizika vzniku lokoregionální recidivy, vzdálených metastáz a celkové prognózy onemocnění (79).

2.6.1 Lokalizace nádoru

U karcinomu dutiny ústní je popisováno, že u dorzálněji (hlouběji) uložených nádorů se postupně snižuje 5leté přežití (79). Tato souvislost je do značné míry vysvětlena korelací mezi lokalizací karcinomu a uzlinovými metastázami, v menší míře pak stadiem choroby v době diagnózy, histologickým gradingem, charakteristikami pokročilých tumorů a schopnostmi chirurga dosáhnout negativních resekcčních okrajů (80). Ve studii Woolgar et al. (81) byly histologicky diagnostikovány uzlinové metastázy u 59–64 % nádorů jazyka, retromolární oblasti a orofaryngu, oproti tomu jen u 22 % nádorů tvářové sliznice a méně než 7 % nádorů alveolárního výběžku.

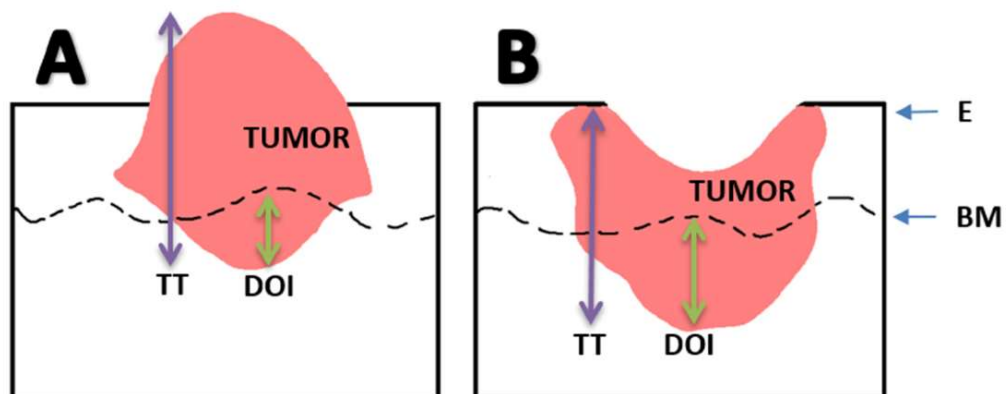
2.6.2 Velikost nádoru

Velikost primárního nádoru ovlivňuje výběr léčby a často i její výsledek. Rozměry nádoru jsou podobně jako lokalizace důležitým faktorem z hlediska dosažení negativních resekcčních okrajů během chirurgického výkonu (76). Při histopatologickém vyšetření se měří maximální rozměr ve všech rovinách. V řadě studií se ukázalo, že nezávislou prediktivní hodnotu má tloušťka nádoru, přesněji řečeno hloubka invaze, zejména u nádorů T1 a T2. V současnosti je tak akceptováno, že z hlediska lokální recidivy a přežití je spíše než vlastní rozměr nádoru přesnějším prediktivním faktorem hloubka invaze (82).

2.6.3 Hloubka invaze

Hloubka invaze (DOI) je dobře zavedeným faktorem ve stagingu maligních nádorů jako je melanom, karcinom děložního čípku, karcinom jícnu, žaludku a tlustého střeva. Na podnět několika autorů byla hloubka invaze v 8. vydání TNM klasifikace zahrnuta i do stagingu nádorů dutiny ústní. Prvotní data studie Spiro et al. (83) naznačovala, že hloubka invaze 3 mm podstatně zvyšuje riziko uzlinových metastáz a tím zhoršuje prognózu. V další studiích byla jako důležitá hodnota hloubky invaze stanovena hodnota 5 mm, resp. 10 mm pro vyšší kategorie T, což podporuje i mezinárodní multicentrická studie Ebrahimi et al. (84).

Zvláštní pozornost je třeba věnovat rozdílu mezi hloubkou invaze a tloušťkou nádoru. I když v mnoha případech jsou oba údaje velmi podobné, neznamení jedno a to samé (Obr. 9). Pro zpřesnění kategorie T se hloubka invaze používá proto, aby nedocházelo ke změnám stadia u exofyticky rostoucích objemných nádorů s minimální invazí, které vykazují méně agresivní chování (74).



Obr. 9 Měření hloubky invaze u exofytického (A) a ulcerózního (B) tumoru
Zkratky: bazální membrána (BM), hloubka invaze (DOI), normální úroveň
epitelového povrchu (E), tloušťka nádoru (TT).

Zdroj: Yan F, Knochemann HM, Morgan PF et al. The Evolution of Care of Cancers of the Head and Neck Region: State of the Science in 2020. *Cancers (Basel)*. 2020 Jun 11;12(6):1543

Hloubka invaze nádoru je součástí klinické i patologické klasifikace, nicméně její hodnocení klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod (CT, MR) není přesně definováno (85). Stanovení hloubky invaze může být někdy obtížné a nemusí být vždy přesné, podobně jako je tomu u klinického hodnocení velikosti vlastního nádoru nebo uzlinové metastázy. Lékař by měl vycházet ze zkušeností hodnocení nádorů a odhadu jejich velikostí, a pokud má pochybnosti o stanovení správné hodnoty hloubky invaze, měl by použít nižší méně pokročilou kategorii (74).

2.6.4 Histologický grading

Grading karcinomu dutiny ústní se obvykle klasifikuje podle metody původně popsané Brodersem (86), která bere v úvahu subjektivní hodnocení stupně keratinizace, buněčného a jaderného pleomorfismu a mitotické aktivity. Tento systém byl přijat WHO (87) a je také součástí TNM klasifikace (72), podle které se rozlišuje 5 stupňů histopatologické diferenciaci (vyzrálosti) nádoru:

GX	stupeň diferenciaci nelze hodnotit
G1	dobře diferencovaný
G2	středně diferencovaný
G3	nízce diferencovaný
G4	nediferencovaný

U nádoru vykazujícího různé stupně určuje konečnou kategorizaci vyšší stupeň.

Dříve se uváděla souvislost mezi histologickým gradingem a celkovým přežitím. Většina autorů nyní uznává, že samotný grading vykazuje pouze nízkou korelaci s odpovědí na léčbu i jejím výsledkem. Možné vysvětlení lze hledat v subjektivním hodnocení gradingu, histologické heterogenitě preparátů, v hodnocení spíše strukturálních než funkčních charakteristik nádorových buněk a v hodnocení nádorových buněk v izolaci od okolního stromatu a hostitelských tkání (87).

2.6.5 Perineurální invaze

Perineurální invaze (perineural invasion – PNI), nádorové postižení nervu, je častý histopatologický nález u karcinomů hlavy a krku, který je spojen s horšími léčebnými výsledky. Jedná se o histologický průkaz infiltrace nádorových buněk do nervových obalů a podle některých autorů by měla být odlišena od perineurální propagace nádoru (perineural tumor spread – PNTS), což je makroskopické šíření nádoru z primárního ložiska podél nervu, které je pokročilejší a je radiologicky nebo klinicky zjevné. Navzdory všeobecnému uznání prognostického významu PNI a PNTS, zůstávají mechanismy jejich patogeneze do značné míry neznámé (88).

Perineurální invaze je považována za nenáhodný, molekulárně zprostředkovaný proces, který je výsledkem vzájemné interakce mezi nádorem a nervem. Tento poznatek je v kontrastu s historickou představou, že se jedná o jev poháněný čistě progresí samotného nádoru. Stále více se ukazuje, že podpůrné buňky v periferních nervech interagují s nádorem a přímo podporují nádorovou invazi a prorůstání podél nervu (88,89).

U nádorů hlavy a krku byla perineurální invaze poprvé popsána v roce 1935. Obecnou definici PNI jako invazi nádorových buněk do nervu, resp. přes nerv představil v roce 1985 Batsakis (90). Přesnější, obecně přijímanou, definici perineurální invaze navrhli v roce 2009 Liebig et al. (91), podle kterých je PNI vyhodnocena jako pozitivní, když jsou identifikovány nádorové buňky v kterékoliv ze tří vrstev nervového obalu (endoneurium, perineurium, epineurium) nebo je nádor verifikován v těsné blízkosti nervu a postihuje více než 33 % jeho obvodu.

U karcinomů dutiny ústní je zřídka popisována perineurální invaze u velkých nervů (n. lingualis, n. alveolaris inf., n. glossopharyngeus, n. hypoglossus), častěji se vyskytuje u malých, blíže nepojmenovaných, nervových vláken, přičemž prevalence se udává v rozmezí 25 až 80 % (92,93). Přítomnost PNI u karcinomu dutiny ústní je spojena s horším přežíváním a vyšším rizikem uzlinových metastáz. Názor na PNI z hlediska lokální recidivy

není jednoznačný. Podobně jako na roli adjuvantní radioterapie u nádorů, u kterých je PNI jediným nepříznivým histopatologickým znakem, kdy některé studie popisují benefit ozařování, zatímco jiné tento benefit neprokazují (88).

2.6.6 Vaskulární invaze

Zakládání metastáz, druhotných ložisek nádoru, patří mezi důležité charakteristiky malignit. Průnik nádorových buněk do lymfatického nebo krevního řečiště je prvotním krokem v procesu metastazování. Předpokládá se, že dezintegrace a/nebo otevření interendoteliálních spojení je základní podmínkou vstupu nádorových buněk do krevních i lymfatických cév (94). Je pravděpodobné, že lymfatická invaze je mnohem jednodušší než invaze do krevních cév, jelikož malé lymfatické cévy většinou postrádají pevnou bazální membránu (95).

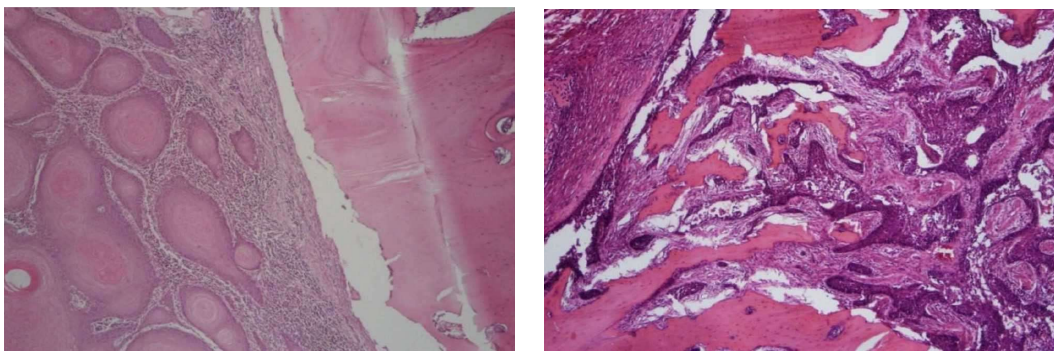
Studie Woolgar et al. (96), ve které byla lymfovaskulární invaze definována jako přítomnost nádorových buněk v endotelu nebo nádorová invaze do tunica media cévy s ulcerací intimy, prokázala významnou souvislost vaskulární invaze s lokalizací nádoru, rozměrem a tloušťkou nádoru, perineurální invazí, uzlinovými metastázami, stavem resekčních okrajů a také lokální recidivou a celkovým přežitím.

2.6.7 Invaze do kosti

Vzhledem k anatomickým poměrům v orofaciální oblasti může u spinocelulárního karcinomu dutiny ústní docházet k invazi (prorůstání) nádoru do kostní tkáně horní nebo dolní čelisti. Děje se tak nejčastěji u karcinomů alveolárního výběžku, retromolární oblasti a tvrdého patra, ale i u větších pokročilých karcinomů ústní spodiny, bukální sliznice nebo jazyka (97). Podle TNM klasifikace zhoubných novotvarů jsou nádory zasahující do

kortikalis mandibuly nebo maxily klasifikovány jako T4a a jsou tak zařazeny do stadia IVA, případně vyššího dle stanovení kategorie N a M.

Invaze nádoru do kosti je popisována jako vysoce koordinovaný, prostorově a časově regulovaný proces, který lze rozdělit na tři fáze: iniciální, resorpční a finální. Hlavní úlohu při destrukci kosti u karcinomu dutiny ústní hrají osteoklasty spíše než vlastní maligní buňky nádoru (98). Histopatologicky lze rozlišovat 3 typy kostní invaze (v anglické literatuře se užívá termín pattern): erozivní, infiltrativní a smíšený. Histologický obraz erozivního typu kostní invaze je charakterizovaný širokým odtlačujícím čelem tumoru tvořícím ostré rozhraní mezi nádorem a kostí, dále osteoklastickou resorpcí kosti a fibrózou podél čela nádoru, a také absencí kostních ostrůvků uvnitř nádorové masy (Obr. 10). U infiltrativního typu se v histologickém obraze nachází hnízda a prstovité výběžky nádorových buněk podél nepravidelného čela tumoru, dále se vyskytují reziduální kostní ostrůvky uvnitř nádorové masy a je přítomna penetrace nádoru do haverského systému (Obr. 10). V případech vykazujících znaky obou typů se typ kostní invaze označuje jako smíšený (99).



Obr. 10 Histologický obraz erozivního typu (vlevo) a infiltrativního typu (vpravo) kostní invaze spinocelulárního karcinomu dutiny ústní (barvení HE, zvětšení 40x)

Přestože je kostní invaze považována za nezávislý prognostický faktor, objevují se v odborné literatuře práce, které poukazují na prognostické limity TNM klasifikace. Někteří autoři navrhli úpravu stanovení kategorie T tak, že by karcinomy byly vyhodnoceny jako T1 až T3 na základě velikosti a poté by byla kategorie T o 1 kategorii zvýšena v případě prorůstání nádoru skrz kortikalis kosti (100,101).

2.6.8 Postižení kůže

Přímé prorůstání nádoru do kůže značí u karcinomu dutiny ústní velmi špatnou prognózu. Cole a McGuirt (102) uvádějí střední dobu přežití pacientů s takovými nádory pouze 7 měsíců. Postižení kůže z uzlinových metastáz je ještě horším faktorem s průměrnou dobou přežití pacientů 3 měsíce (79).

2.6.9 Resekční okraje

Kompletní odstranění nádoru včetně mikroskopických nebo subklinických ložisek je velmi důležité pro lokální kontrolu choroby (75). Hinni et al. (103) definují resekční okraje, nazývané též chirurgické okraje, jako místo, kde byl veden řez během chirurgického výkonu.

Peroperační vyšetření okrajů resekátu pomocí kryostatu lze využít k odhalení rezidua nádoru v resekčním lůžku. Pooperační vyhodnocení resekčních okrajů pomocí parafinových bločků je součástí rutinního histopatologického vyšetření a spoluurčuje strategii další léčby (75).

Podle anatomické lokalizace se rozlišují 2 typy resekčních okrajů:

1. boční okraj (slizniční okraj)
je okrajem zdravé sliznice kolem nádoru, která byla odstraněna spolu s nádorem,
2. hluboký okraj (měkkotkáňový okraj nebo též spodina)
je okrajem zdravých tkání zpod nádoru, resp. v místě nejhlubší invaze (Obr. 11).

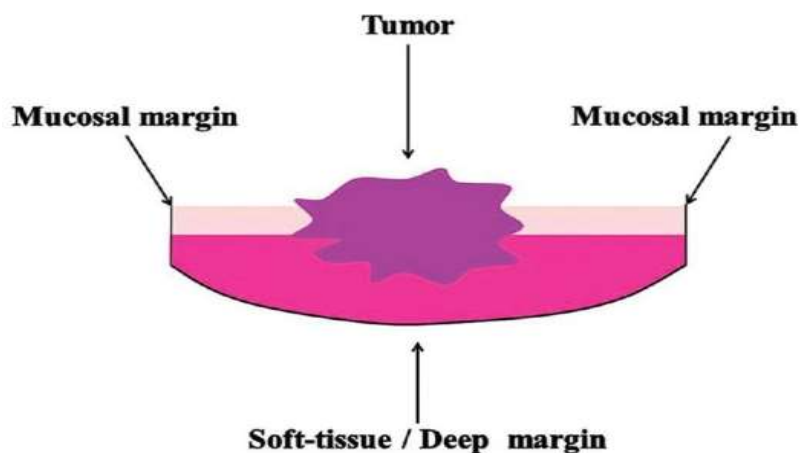
U karcinomů se suspektním prorůstáním do orofaciálního skeletu se spolu s nádorem resekuje i okolní kost. Kostní okraj, se pak někdy uvádí jako samostatný typ okraje (75,104).

Definice resekčních okrajů pro karcinomy dutiny ústní se v odborné literatuře liší. Jednotná nejsou ani doporučení jednotlivých odborných společností. International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR), definuje

jako negativní okraj větší než 5 mm, jako blízký okraj 1-5 mm a jako pozitivní okraj do 1 mm (105). Podle National Comprehensive Cancer Network (NCCN) je negativní okraj větší než 5 mm, blízký okraj 0–5 mm, a pozitivní okraj 0 mm (77).

V této práci vycházíme z Konsenzuálního doporučení České kooperativní skupiny pro nádory hlavy a krku z roku 2019, která pro nádory dutiny ústní rozlišuje:

- pozitivní okraj
dosah invazivního karcinomu k vlastnímu okraji resekátu,
- blízký okraj
invazivní karcinom nedosahuje k vlastnímu okraji resekátu, ale lem zdravé tkáně je menší než 5 mm,
- negativní okraj
lem zdravé tkáně ve všech resekčních okrajích je 5 mm a více.



Obr. 11 Schematický obrázek znázorňující slizniční a hluboký okraj.

Zdroj: Shah AK. Postoperative pathologic assessment of surgical margins in oral cancer: A contemporary review. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2018 Jan-Apr;22(1):78-85.

Chirurg by měl resekované vzorky nádoru odeslat tak, aby bylo možné správně určit velikost i lokalizaci všech resekčních okrajů. V rámci každého pracoviště se proto doporučuje stanovit postup a pravidla předávání materiálu z operačního sálu k histopatologickému vyšetření, např. preparát fixovaný na destičce s popisem, orientace stehy, barvou apod. (104).

2.6.10 Faktory související s postižením regionálních mízních uzlin

Prognostický význam přítomnosti a rozsahu metastáz v krčních mízních uzlinách je u karcinomu dutiny ústní známý již po mnoho desetiletí. Regionální recidiva nádoru a celkové přežití koreluje s některými charakteristikami metastatického postižení uzlin. Mezi tyto charakteristiky se řadí počet a velikost metastatických uzlin, stranové určení, anatomická lokalizace, přítomnost nebo nepřítomnost extranodálního šíření. Všeobecně však neexistuje shoda, která z uvedených charakteristik má z hlediska prognózy onemocnění nejlepší prediktivní hodnotu. To lze do jisté míry vysvětlit faktory souvisejícími s histopatologickým vyšetřením, např. rozdílné zkušenosti a znalosti patologů, chybění standardních protokolů, chyby při odebírání a označování vzorků (79).

Většina uvedených charakteristik uzlinových metastáz je zohledněna v TNM klasifikaci. Hlavní kritéria pro rozdělení kategorie N byla až do 7. vydání počet, velikost a stranová lokalizace metastatických uzlin. Důležitým znakem je také extranodální šíření (ENE). Tento faktor byl do TNM klasifikace zařazen až v 8. vydání. Časně nebo mikroskopické ENE lze identifikovat pouze histopatologickým vyšetřením, není možné ho spolehlivě diagnostikovat klinickým vyšetřením ani jakoukoliv současně dostupnou zobrazovací metodou (110). Pro stanovení extranodální propagace nádoru v klinickém stagingu existují poměrně přísná kritéria. Klinicky je ENE pozitivní, pokud dochází prorůstání uzlinových metastáz do kůže nebo jsou přítomny poruchy funkce hlavových nervů, brachiálního plexu, sympatického kmene nebo n. phrenicus. Patologické extranodální šíření je definováno jako prorůstání metastázy přes vazivové pouzdro uzliny do okolní pojivové tkáně, bez ohledu na reakci okolního stromatu. Nádor, který pouzdro uzliny pouze odtlačuje bez jeho porušení, nevykazuje extranodální růst nádoru. Rozsah propagace nádoru mimo uzlinu lze rozdělit do dvou podkategorií na makroskopické ENE, které je v histopatologickém vyšetření patrné pouhým okem, a na mikroskopické ENE, které je do 2 mm od pouzdra uzliny (74).

3 Cíl práce

V disertační práci jsme se věnovali resekčním okrajům spinocelulárního karcinomu dutiny ústní. Cílem práce bylo:

1. Vyhodnocení vztahu vybraných charakteristik nádoru (lokalizace, kategorie T, grading, stadium choroby), operačních technik a resekčních okrajů po primárním chirurgickém výkonu.
2. Vyhodnocení resekčních okrajů z hlediska recidivy onemocnění, přežití bez nemoci (disease free survival – DFS) a celkového přežití.
3. Posouzení vlivu reoperace na celkové přežití u pacientů s blízkými a pozitivními resekčními okraji po primárním chirurgickém výkonu.

4 Materiál a metodika

Do souboru bylo zahrnuto 98 pacientů, kteří byli léčeni na Klinice ústní, čelistní a obličejové chirurgie FN Olomouc v letech 2011-2016 pro spinocelulární karcinom dutiny ústní. Vstupní kritéria byla: histopatologická verifikace onemocnění, lokalizace nádoru v dutině ústní, provedení kurativního chirurgického výkonu, jednoznačný závěr patologa k resekcčním okrajům a úplná následná dispenzarizace pacientů. Vylučovací kritéria byla: absolvování neoadjuvantní léčby (regionální intraarteriální perfúze), nejednoznačné vyjádření k resekcčním okrajům, neúplná následná dispenzarizace. Vyloučeni byli také nemocní s karcinomy horního a dolního rtu, pro odlišnou etiologii a léčbu těchto nádorů.

U pacientů, kteří splnili vstupní kritéria, jsme zaznamenávali pohlaví, věk v době diagnózy, lokalizaci nádoru, patologickou kategorií T a N, grading nádoru, stadium choroby, typ operačního výkonu (exstirpace nádoru s primárním suturou nebo sekundárním hojením pooperačního defektu, exstirpace nádoru s rekonstrukcí pooperačního defektu lalokem), diagnostiku recidivy, celkové přežití, typ léčby (operační výkon, adjuvantní terapie – radioterapie, chemoradioterapie).

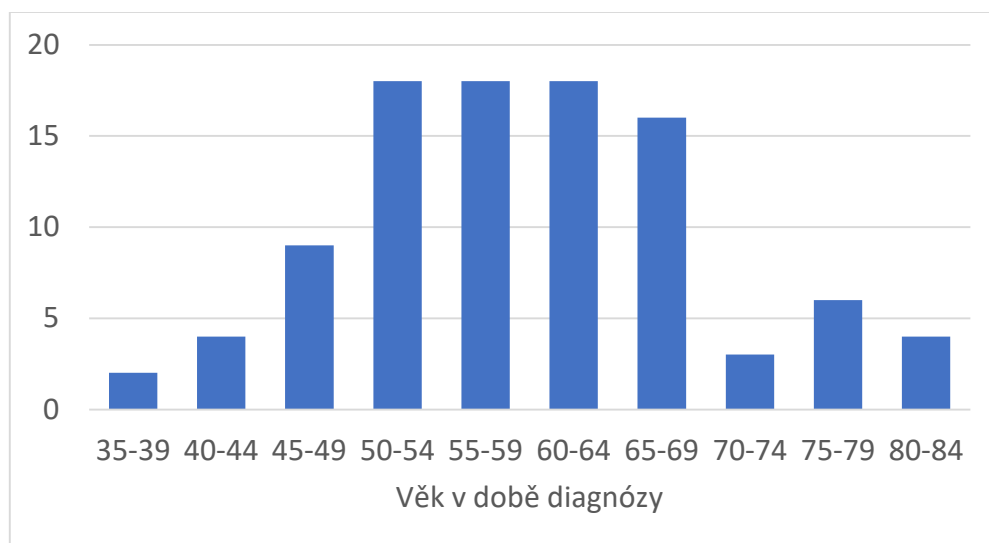
Resekční okraje byly hodnoceny jako negativní (N), blízké (B) a pozitivní (P). Rozdělení resekcčních okrajů vycházelo z Konsensuálního doporučení České kooperativní skupiny pro nádory hlavy a krku z roku 2019, resp. z definice resekcčních okrajů podle NCCN.

U každého pacienta jsme zaznamenávali resekcční okraje po primárním chirurgickém výkonu. U některých pacientů s pozitivními a blízkými resekcčními okraji byla provedena radikalizace chirurgického výkonu v druhé době. Pro hodnocení vlivu resekcčních okrajů na vznik recidivy a celkové přežití jsme zaznamenávali definitivní resekcční okraje. U pacientů, u kterých byla pro blízké a pozitivní resekcční okraje provedena reoperace, jsme definitivní okraje hodnotili jako negativní. U pacientů, u kterých reoperace provedena nebyla,

pak definitivní resekční okraje odpovídaly resekčním okrajům po primární operaci. K posouzení vlivu radikalizace chirurgického výkonu na celkové přežití jsme u reoperovaných pacientů zaznamenávali typ okrajů po primární operaci. Jako N-B jsme označili stav, kdy byly u reoperovaných pacientů resekční okraje po primárním výkonu blízké, jako N-P pak stav, kdy byly okraje po primárním výkonu pozitivní.

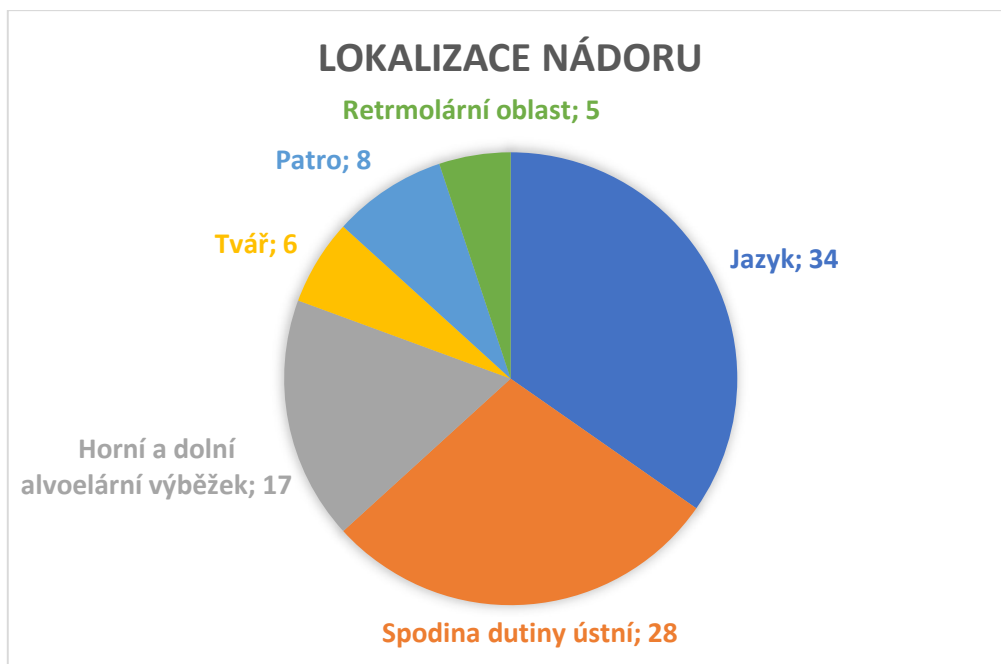
4.1 Charakteristiky souboru

Soubor 98 pacientů tvořilo 68 mužů a 30 žen. Průměrný věk nemocných v době diagnózy byl 60 let, přičemž nejmladším pacientem byla žena 36 let, nejstarším muž 82 let. Věkové složení pacientů v souboru znázorňuje Graf 1.



Graf 1 Věkové složení pacientů v souboru

Nejčastější lokalizací nádoru byl jazyk (34 pacientů, 35 % z celkového počtu) a spodina dutiny ústní (28 pacientů, 29 %), dále horní a dolní alveolární výběžek (17 pacientů, 17 %), tvář (6 pacientů, 6 %), patro (8 pacientů, 8 %) a retromolární oblast (5 pacientů, 5 %). Poměrné zastoupení postižení jednotlivých lokalit dutiny ústní ukazuje Graf 2.

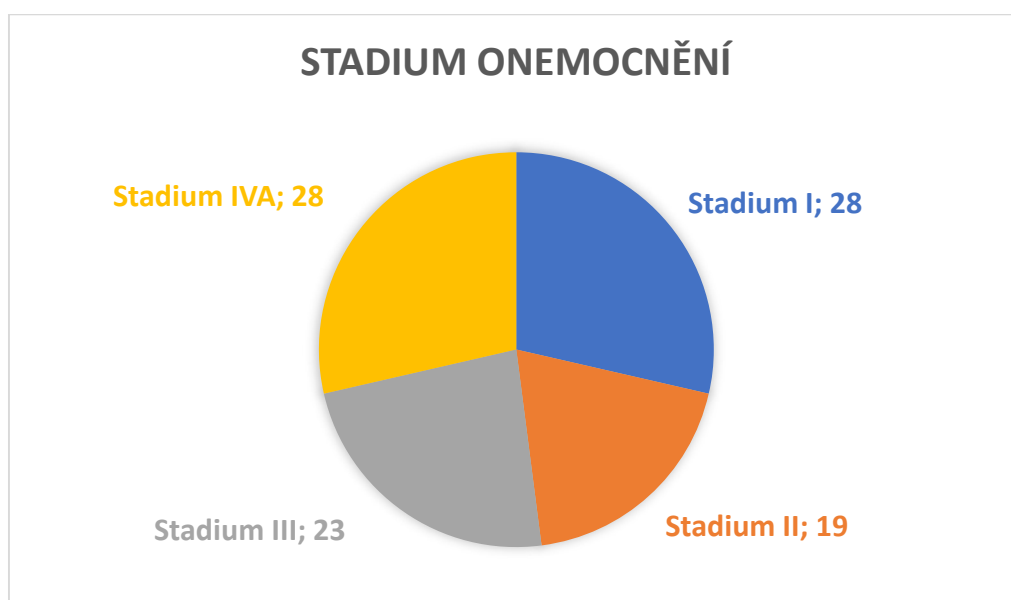


Graf 2 Zastoupení postižení jednotlivých lokalit dutiny ústní

U 22 pacientů byl grading nádoru G1 (22,5 % z celkového počtu), u 46 pacientů G2 (47 %) a u 30 pacientů G3 (30,5 %). Kategorie pT1 byla stanovena u 34 pacientů (34,7 % z celkového počtu), kategorie pT2 u 36 pacientů (36,7 %), kategorie pT3 u 11 pacientů (11,3 %), kategorie pT4a u 17 pacientů (17,3 %). Při hodnocení metastatického postižení krčních mízních uzlin byla zaznamenána kategorie pN0 u 59 pacientů (60,2 % z celkového počtu), kategorie pN1 u 22 pacientů (22,4 %), kategorie pN2 u 17 pacientů (17,3 %), konkrétně pN2a u 3 pacientů a pN2b u 14 pacientů. Rozdělení pacientů podle stadia onemocnění je znázorněno na Grafu 3. Nejvíce pacientů bylo diagnostikováno ve stadiu I a IVA (28 pacientů, 29 % z celkového počtu), dále ve stadiu III (23 pacientů, 23 %), nejméně ve stadiu II (19 pacientů, 19 %).

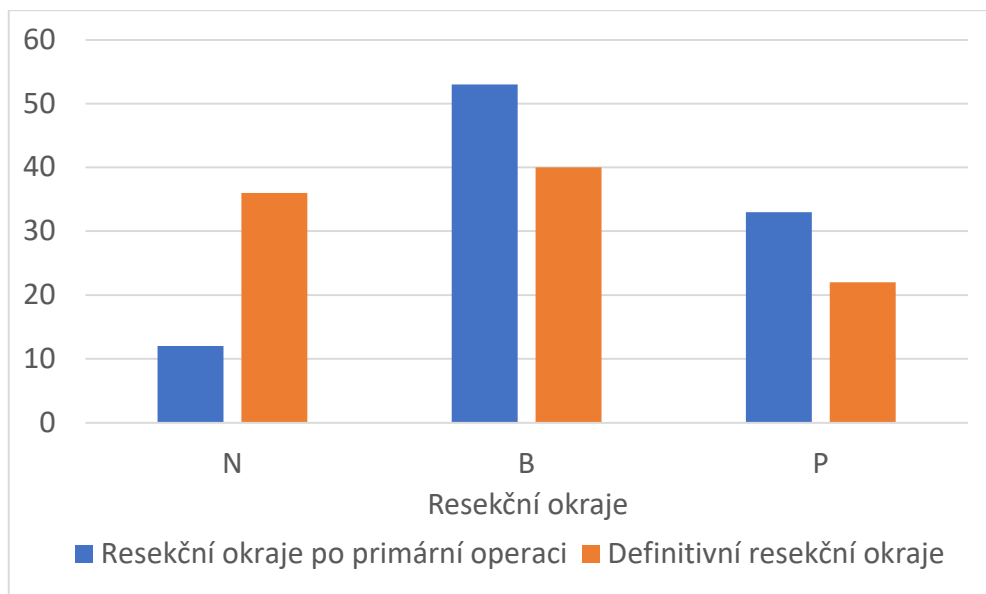
U 76 pacientů byla provedena exstirpace nádoru s primárním uzávěrem pooperačního defektu nebo ponecháním defektu sekundárnímu hojení, u 22 pacientů byl defekt po excisi nádoru rekonstruován lalokem. Průměrná doba od stanovení diagnózy do operace byla 17 dní.

Histopatologickým vyšetřením preparátů vyhodnotil patolog negativní resekcční okraje (N) u 12 pacientů (12,2 % z celkového počtu), blízké resekcční okraje (B) u 53 pacientů (54,1 %), a pozitivní (P) u 33 nemocných (33,6 %). Takto nízký počet negativních resekcčních okrajů se může jevit jako neúspěch, nicméně vysvětlení tohoto stavu je následující: u 38 pacientů, kteří splňovali ostatní vstupní kritéria, nebyly resekcční okraje pozitivní, ale patolog blíže nespecifikoval, zdali byly negativní nebo blízké. Tyto pacienty jsme proto do našeho souboru nemohli zařadit, nicméně lze předpokládat, že počet pacientů s negativními resekcčními okraji by pak byl vyšší. Blízké a pozitivní resekcční okraje byly v našem souboru nejčastěji okraje boční (slizniční).



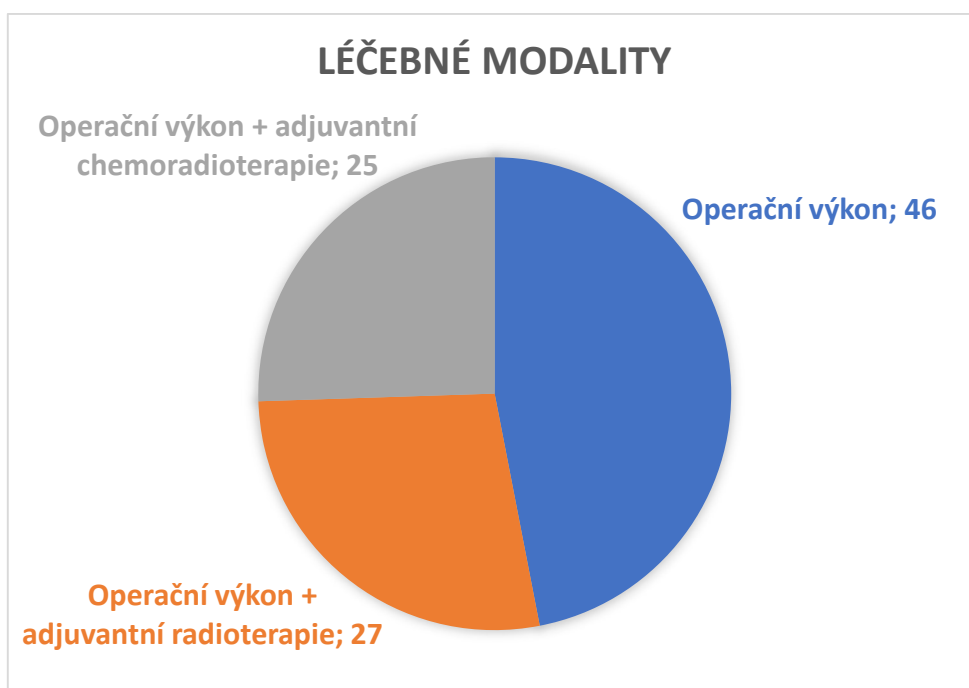
Graf 3 Rozdělení pacientů podle stadia onemocnění

U 24 pacientů byla provedena radikalizace výkonu v druhé době (reoperace), u 13 pacientů s blízkými resekcčními okraji a 11 pacientů s pozitivními okraji. Definitivní negativní resekcční okraje jsme tedy zaznamenali u 36 pacientů (36,7 % z celkového počtu), definitivní blízké okraje u 40 pacientů (40,8 %) a definitivní pozitivní okraje u 22 pacientů (22,5 %). Porovnání počtu resekcčních okrajů po primárním chirurgickém výkonu a definitivních resekcčních okrajů, po eventuální radikalizaci, znázorňuje Graf 4.



Graf 4 Zastoupení resekčních okrajů po primární operaci a definitivních resekčních okrajů

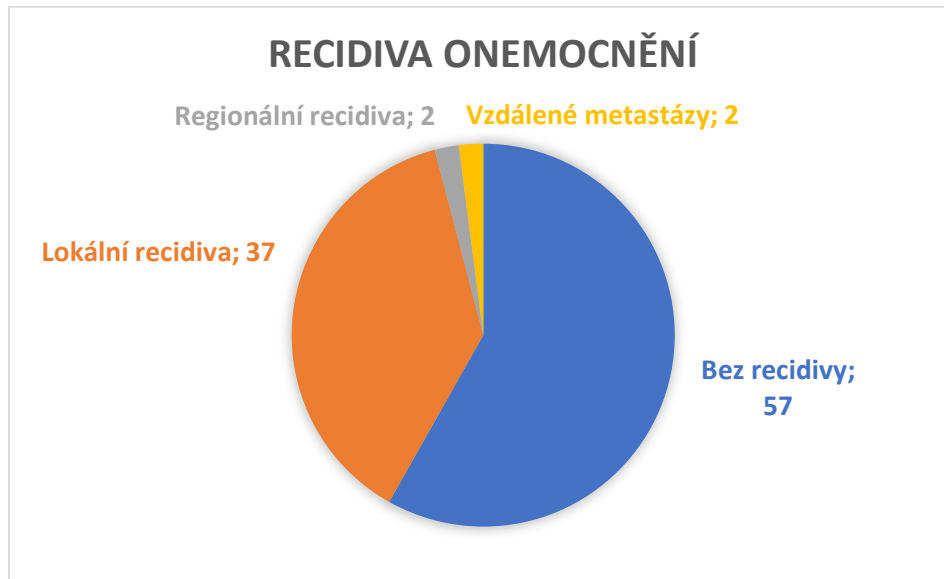
U 46 pacientů byl hlavní léčebnou modalitou pouze chirurgický výkon (46,9 % z celkového počtu), 27 pacientů podstoupilo operační výkon a adjuvantní radioterapii (27,6 %), 25 pacientů podstoupilo operační výkon a adjuvantní chemoradioterapii (25,5 %). Zastoupení jednotlivých léčebných modalit v našem souboru ukazuje Graf 5.



Graf 5 Zastoupení léčebných modalit.

Recidiva onemocnění ve sledovaném období nastala u 41 pacientů (41,8 % z celkového počtu). Nejčastěji se jednalo o lokální recidivu u 37 pacientů (90,2 % z celkového počtu recidiv), u 2 pacientů jsme zaznamenali recidivu regionální (4,9 % recidiv), 2x (4,9 % recidiv) byly diagnostikovány vzdálené metastázy (1x ve skeletu, 1x v plících). Průměrná doba od operace do progresu onemocnění byla 19 měsíců. U 57 pacientů (58,2 % z celkového počtu) nedošlo ve sledovaném období ke vzniku lokoregionální recidivy ani vzdálených metastáz, viz Graf 6.

Všichni nemocní byli pravidelně dispenzarizováni, v případě úmrtí byla zaznamenána jeho příčina. Ve sledovaném období zemřelo 55 pacientů (56,1 % z celkového počtu), z toho 33 v přímé souvislosti s nádorovou chorobou (33,7 %) a 22 nemocných zemřelo z jiné, blíže nespecifikované, příčiny (22,5 %). Na konci sledovaného období, tj. k 31. 3. 2021, žilo 43 pacientů (43,9 %), přičemž u všech těchto nemocných nebyly při poslední kontrole známky nádorového onemocnění.



Graf 6 Výskyt a typ recidivy onemocnění.

Průměrná doba přežití od stanovení diagnózy byla 52 měsíců, průměrná doba přežití bez choroby 44 měsíců. Celkové 5leté přežití v celém souboru pacientů bylo 50 %, tj. pěti let od stanovení diagnózy se dožilo 48 pacientů.

4.2 Statistická analýza

Data byla analyzována ve statistickém programu IBM SPSS Statistics version 23 (Armonk, NY: IBM Corp.). Závislost mezi typem okrajů a vybranými kvalitativními parametry byla posouzena pomocí Fisherova přesného testu (Fisher's exact test). Kaplan-Meierova analýza s Log-rank testem byla použita k analýze závislosti mezi přežitím bez nemoci (DFS), celkovým přežitím (OS) a typem okraje. K vyhledání nejvýznamnějších prediktorů celkového přežívání byl použit Coxův regresní model (Cox proportional hazard model), metoda stepwise forward. Testy byly provedeny na hladině signifikance 0,05.

5 Výsledky

5.1 Lokalizace nádoru a resekční okraje po primárním chirurgickém výkonu

Porovnávali jsme výskyt negativních, blízkých a pozitivních resekčních okrajů po primárním chirurgickém výkonu podle lokalizace nádoru. Z výsledků (Tabulka 1) je patrné, že nejčastěji se pozitivní resekční okraje vyskytovaly u karcinomů tvářové sliznice (66,7 % nádorů této lokalizace), nejméně často u karcinomů patra (12,5 %). U karcinomu patra byly také nejčastěji zaznamenány negativní resekční okraje (37,5 %), nejméně často se negativní resekční okraje vyskytovaly u karcinomů tváře a retromolární oblasti (0 %).

Z hlediska rizika positivity resekčních okrajů u karcinomu dutiny ústní byla v našem souboru tedy nejrizikovější lokalizací tvář a retromolární oblast. Nejméně riziková byla oblast patra.

Výsledky však nebyly statisticky významné.

5.2 Kategorie pT a resekční okraje po primárním chirurgickém výkonu

Dále jsme hodnotili výskyt negativních, blízkých a pozitivních resekčních okrajů podle patologické kategorie T nádoru. U nádorů pT4a byly zaznamenány pozitivní resekční okraje v 58,8 %, u nádorů pT1 jen ve 20,6 %. U pT1 nádorů byly také nejčastěji zaznamenány negativní resekční okraje. Z dat dále vyplývá, že u lokálně pokročilých karcinomů pT3/pT4a byly pozitivní resekční okraje diagnostikovány asi 2x častěji v porovnání s nádory pT1/pT2.

Byla prokázána signifikantní závislost mezi kategorií pT a resekčními okraji po primární operaci (Tabulka 1).

5.3 Stadium onemocnění a resekcční okraje po primárním chirurgickém výkonu

K podobným výsledkům jsme dospěli při porovnávání resekcčních okrajů a stadia onemocnění. Pozitivní resekcční okraje byly diagnostikovány u 47,8 % nádorů stadia III, resp. 42,9 % nádorů ve stadia IVA. U nádorů ve stadiu I, byly pozitivní resekcční okraje pouze v 17,9 %, u tohoto stadia byly také nejčastěji zaznamenány negativní resekcční okraje, a to u 25 % nádorů.

Nicméně závislost mezi stadiem onemocnění a resekcčními okraji po primárním chirurgickém výkonu nebyla statisticky významná (Tabulka 1).

5.4 Grading nádoru a resekcční okraje po primárním chirurgickém výkonu

Hodnotili jsme také výskyt negativních, blízkých a pozitivních resekcčních okrajů podle gradingu nádoru. Pozitivní resekcční okraje byly zaznamenány u 24,3 % nádorů G1, 38,1 % nádorů G2 a 42,1 % nádorů G3. Negativní resekcční okraje byly u 16,2 % nádorů G1, 9,5 % nádorů G2 a 10,5 % nádorů G3.

Nebyla prokázána signifikantní závislost mezi gradingem nádoru a resekcčními okraji po primární operaci (Tabulka 1).

5.5 Typ operačního výkonu a resekcční okraje po primárním chirurgickém výkonu

V neposlední řadě jsme hodnotili výskyt negativních, blízkých a pozitivních resekcčních okrajů podle techniky operačního výkonu. U nádorů, u kterých byla provedena excise s primární suturou nebo ponecháním defektu sekundárnímu hojení se vyskytovaly pozitivní resekcční okraje ve 34,2 %, blízké

okraje v 52,6 %, negativní okraje v 13,2 %. U pacientů, u kterých byl defekt rekonstruován lalokem, byly diagnostikovány pozitivní resekční okraje ve 31,8 %, blízké okraje v 59,1 % a negativní okraje v 9,1 %.

Stav resekčních okrajů tedy v našem souboru nekoreloval s technikou operačního výkonu (Tabulka 1). Tento výsledek nedopovídá naší hypotéze, která předpokládá nižší počet pozitivních resekčních okrajů u exstirpací nádorů s následnou rekonstrukcí defektu lalokem, což umožňuje operatérovi větší radikalitu. Do jisté míry lze tuto skutečnost vysvětlit tím, že většina operací s uzávěrem operačního defektu lalokem byla provedena u pacientů s nádorem kategorie T3 a vyšší.

		OKRAJE po primární operaci						p-value
		N		B		P		
		počet	%	počet	%	počet	%	
Lokalizace nádoru	Jazyk	4	11,8%	21	61,8%	9	26,5%	0,252
	Spodina dutiny ústní	2	7,1%	16	57,1%	10	35,7%	
	Horní a dolní alveolární výběžek	3	17,6%	6	35,3%	8	47,1%	
	Tvář	0	0,0%	2	33,3%	4	66,7%	
	Patro	3	37,5%	4	50,0%	1	12,5%	
	Retromolární oblast	0	0,0%	4	80,0%	1	20,0%	
Kategorie pT	pT1	8	23,5%	19	55,9%	7	20,6%	0,008
	pT2	1	2,8%	23	63,9%	12	33,3%	
	pT3	0	0,0%	7	63,6%	4	36,4%	
	pT4a	3	17,6%	4	23,5%	10	58,8%	
Stadium	I	7	25,0%	16	57,1%	5	17,9%	0,100
	II	1	5,3%	13	68,4%	5	26,3%	
	III	1	4,3%	11	47,8%	11	47,8%	
	IVA	3	10,7%	13	46,4%	12	42,9%	
Grading nádoru	G1	4	18,2%	12	54,5%	6	27,3%	0,814
	G2	5	10,9%	26	56,5%	15	32,6%	
	G3	3	10,0%	15	50,0%	12	40,0%	
Typ operace	E	10	13,2%	40	52,6%	26	34,2%	0,889
	L	2	9,1%	13	59,1%	7	31,8%	

Tabulka 1 Vybrané charakteristiky nádoru, typ operace a stav resekčních okrajů po primární operaci

5.6 Definitivní resekční okraje a lokoregionální recidiva karcinomu

U pacientů jsme porovnávali výskyt lokoregionální recidivy nádoru podle jednotlivých resekčních okrajů. V případech negativních resekčních okrajů došlo k recidivě onemocnění u 30,6 % nemocných. U blízkých resekčních okrajů u 40,0 % pacientů a v případě pozitivních resekčních okrajů u 63,6 % pacientů.

Byla prokázána signifikantní závislost mezi definitivními resekčními okraji a recidivou onemocnění (Tabulka 2). U pacientů s pozitivními resekčními okraji byla statisticky významně častější recidiva v porovnání s pacienty s negativními resekčními okraji.

		Recidiva				p-value
		0		1		
		počet	%	počet	%	
DEFINITIVNÍ OKRAJE	N	25	69,4%	11	30,6%	0,049
	B	24	60,0%	16	40,0%	
	P	8	36,4%	14	63,6%	

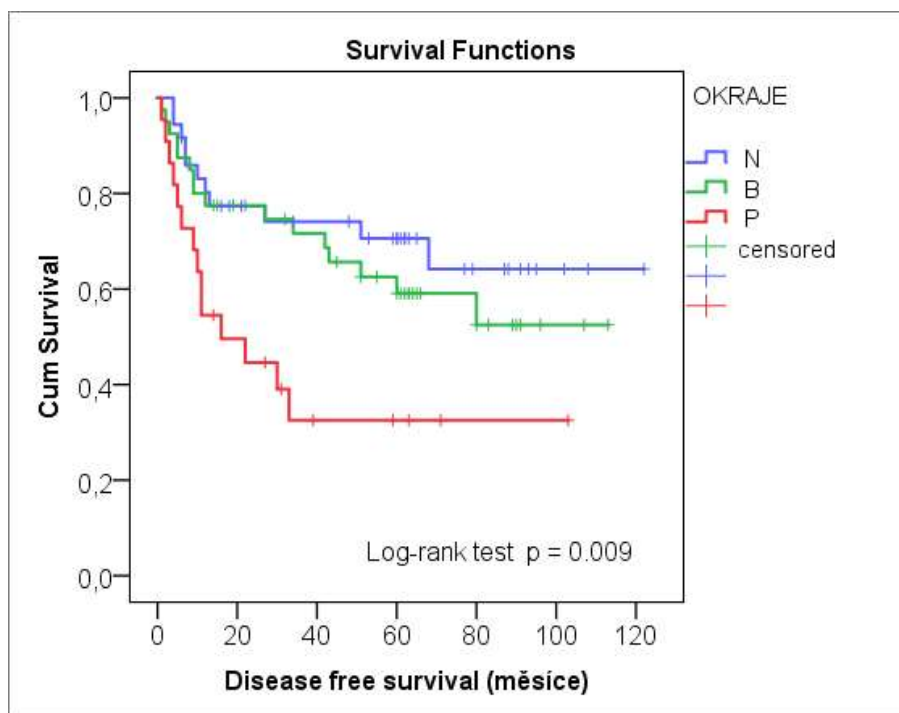
Tabulka 2 Výskyt recidivy u jednotlivých resekčních okrajů

5.7 Definitivní resekční okraje a přežití bez nemoci (DFS)

Průměrná doba mezi chirurgickým výkonem a lokoregionální recidivou onemocnění byla 12 měsíců u pacientů s nádorem, u kterého byly zaznamenány pozitivní resekční okraje, 24 měsíců u nemocných s blízkými resekčními okraji a 19 měsíců u pacientů s negativními resekčními okraji.

Na základě Kaplan-Meierovy analýzy (Graf 7) byla prokázána signifikantní závislost mezi přežitím bez nemoci (DFS) a definitivními resekčními okraji. U pacientů s pozitivními resekčními okraji bylo statisticky významně kratší přežití bez nemoci v porovnání s pacienty s negativními okraji. Rozdíl mezi přežitím bez nemoci pacientů s blízkými okraji a pacientů s pozitivními

okraji byl na hranici statistické významnosti. Rozdíl mezi přežitím bez nemoci pacientů s negativními okraji a přežitím bez nemoci pacientů s blízkými okraji nebyl signifikantní.



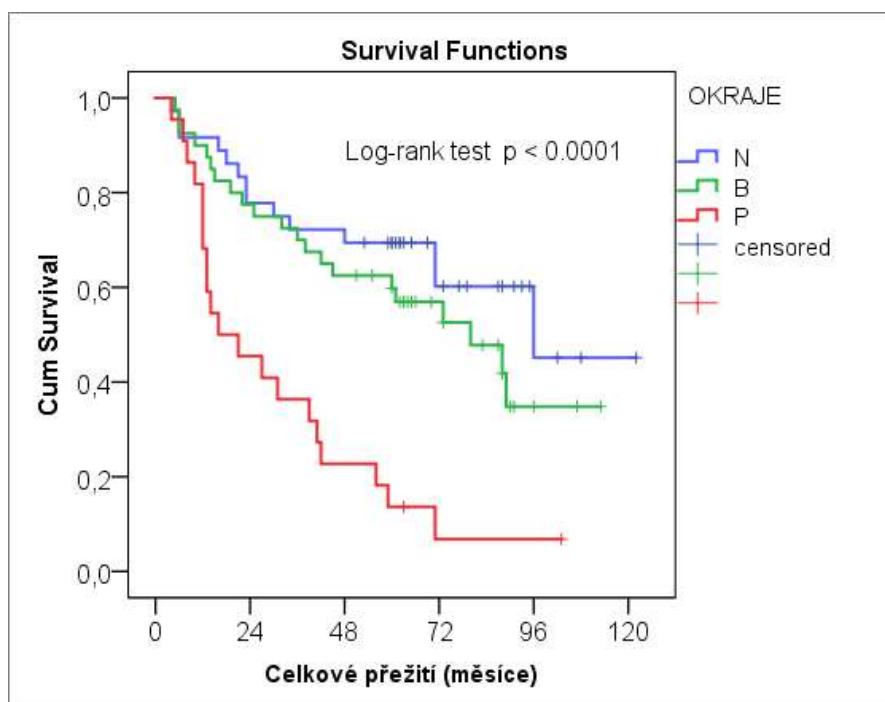
Graf 7 Kaplan-Meierovy křivky přežití bez nemoci (DFS)

5.8 Definitivní resekcční okraje a celkové přežití

Hodnotili jsme také celkové přežití nemocných podle definitivních resekcčních okrajů. Průměrná doba přežití byla 60,7 měsíců u pacientů, u kterých byly zaznamenány negativní resekcční okraje, 55,7 měsíců u pacientů s blízkými okraji a pouze 30,6 měsíců u pacientů s pozitivními resekcčními okraji. 5leté přežití bylo u nemocných s negativními resekcční okraji 63,9 %, u pacientů s blízkými resekcčními okraji 57,5 % a pouze 13,6 % v případě pozitivních resekcčních okrajů. Stav definitivních resekcčních okrajů tedy koreloval s přežitím nemocných.

Byla prokázána signifikantní závislost mezi definitivními resekcčními okraji a 5letým i celkovým přežitím. Z Kaplan-Meierovy analýzy (Graf 8) vyplývá,

že u pacientů s pozitivními resekčními okraji bylo statisticky významně kratší celkové přežití v porovnání s pacienty s negativními i blízkými resekčními okraji. Rozdíl mezi celkovým přežitím pacientů s negativními okraji a pacientů s blízkými okraji nebyl statisticky významný.



Graf 8 Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití

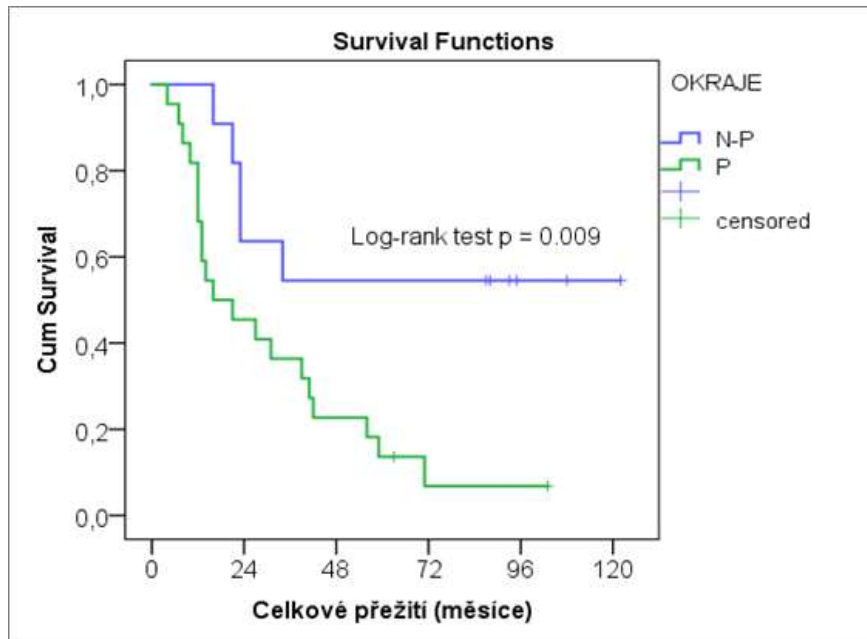
5.9 Reoperace a její vliv na celkové přežití u pacientů s blízkými a pozitivními resekčními okraji

Z celkového počtu 33 pacientů s pozitivními resekčními okraji po primární operaci byla u 11 nemocných provedena radikalizace chirurgického výkonu v druhé době. U těchto pacientů jsme definitivní resekční okraje hodnotili jako negativní a pro účely této statistiky jsme skupinu označili N-P. U 22 nemocných bez reoperace zůstaly resekční okraje pozitivní (P).

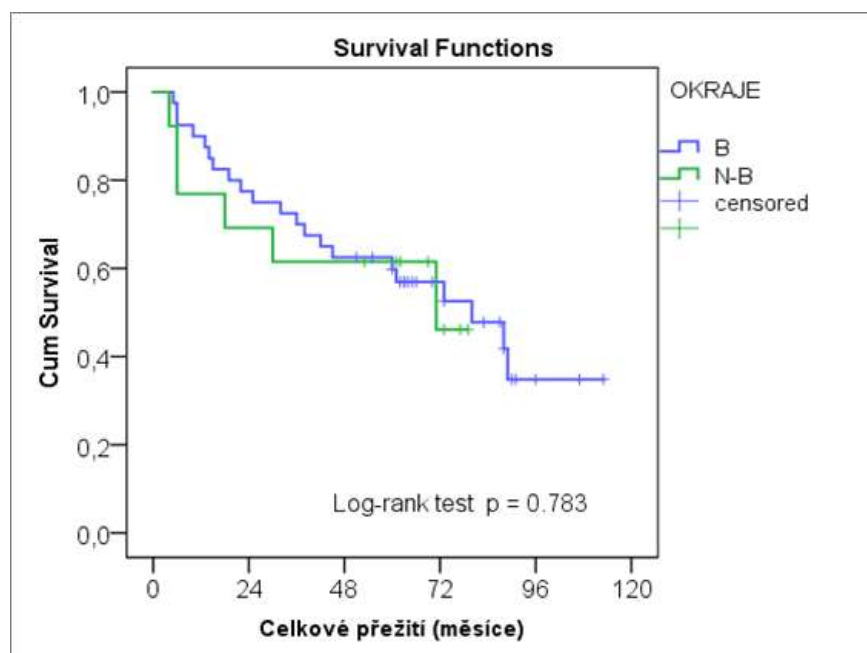
Podobně z 53 pacientů s blízkými resekčními okraji po primární operaci bylo 13 pacientů reoperováno, resekční okraje pak byly u těchto

nemocných hodnoceny jako negativní, skupina pacientů označena N-B. U 40 pacientů bez radikalizace výkonu zůstaly resekční okraje blízké (B).

Porovnávali jsme celkové přežití pacientů N-P vs. P a N-B vs. B. Ve skupině N-P vs. P byl na základě Kaplan-Meierovy analýzy (Graf 9) prokázán signifikantní rozdíl v celkovém přežití nemocných. U pacientů N-B vs. B jsme signifikantní rozdíl v celkovém přežití neprokázali (Graf 10).



Graf 9. Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití N-P vs P



Graf 10 Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití N-B vs B

Z výsledků tedy vyplývá, že u pacientů s pozitivními resekčními okraji po primární operaci radikalizace chirurgického výkonu statisticky významně zlepšila celkové přežití oproti pacientům, u kterých reoperace provedena nebyla. V případě blízkých resekčních okrajů po primární operaci se celkové přežití pacientů radikalizací chirurgického výkonu statisticky významně nezlepšilo.

5.10 Prognostický význam klinických a histopatologických faktorů spinocelulárního karcinomu dutiny ústní

Na základě Coxovy regresní analýzy – model Stepwise Forward byly v našem souboru jako významné prediktory celkového přežití vyhodnoceny recidiva nádoru, grading nádoru a resekční okraje.

U pacientů s recidivou nádoru bylo riziko úmrtí 2,97x vyšší v porovnání s pacienty bez recidivy. Dále u pacientů s nádory gradingu G3 bylo riziko úmrtí 3,94x vyšší než u pacientů s nádory gradingu G1. V neposlední řadě pak riziko úmrtí u pacientů s pozitivními resekčním okraji bylo 3,27x vyšší v porovnání s pacienty s negativními resekčními okraji.

6 Diskuse

Resekční okraje jsou v orofaciální onkologii považovány za důležitý prognostický faktor. Jejich korelace s přežitím nemocných byla zkoumána v řadě studií. Podle Cariati et al. (78) resekční okraje souvisí s celkovým přežitím nepřímo a výsledek léčby mohou signifikantně ovlivnit i jiné faktory. Autoři prokázali korelaci mezi celkovým přežitím a pokročilostí kategorie T, postižením mízních uzlin, perineurální invazí a extrakapsulárním šířením. To je podle autorů nutné zohlednit zejména u pacientů s blízkými resekčními okraji. Na základě výsledků studie autoři dále usuzují, že agresivní adjuvantní terapie u pacientů s blízkými resekčními okraji může pomoci dosáhnout stejného celkového přežití jako u pacientů s negativními resekčními okraji. V práci Mitchell et al. (111) byl prokázán signifikantní vztah mezi blízkými a zejména pozitivními resekčními okraji a 5letým přežitím. V této studii bylo 5leté přežití u pacientů s negativními resekčními okraji 81 %, blízkými okraji 75 % a pozitivními okraji 54 %. V naší práci jsme dospěli ke stejnému závěru, že 5leté přežití koreluje s resekčními okraji, nicméně v našem souboru bylo 5leté přežití pacientů nižší, 64 % u nemocných s negativními resekčními okraji, 58 % s blízkými okraji a 14 % s pozitivními resekčními okraji. Také Binhamed et al. (115) považují resekční okraje za nezávislý prognostický faktor, v jejich práci byly pozitivní resekční okraje spojeny s 1,9x vyšším rizikem úmrtí během 5 let od stanovení diagnózy. Ve studii Sutton et al. (76), ve které bylo 5leté přežití nemocných obdobné jako v našem souboru, bylo riziko úmrtí pacientů s pozitivními resekčními okraji v porovnání s pacienty s negativními okraji dokonce 11,6x vyšší.

Jako nezávislý rizikový faktor se resekční okraje ukazují i z hlediska lokální recidivy onemocnění (116). V práci Buchakjian et al. (117) došlo k recidivě nádoru u 22 % nemocných s negativními resekčními okraji, 22 % s blízkými a 62 % s pozitivními resekčními okraji. K podobným výsledkům jsme dospěli i v našem souboru.

V mnoha studiích byla zkoumána korelace mezi resekčními okraji a klinickými a histopatologickými charakteristikami nádoru. Lawaetz et al. (112) prokázali statisticky významný vztah mezi resekčními okraji a velikostí i lokalizací nádoru. V jejich studii se blízké a pozitivní resekční okraje vyskytovaly nejčastěji u karcinomů spodiny dutiny ústní. V našem souboru pacientů byly pozitivní resekční okraje nejčastěji diagnostikovány u karcinomů tváře a retromolární oblasti, výsledky v naší práci však nebyly statisticky významné. Signifikantní korelaci jsme ale potvrdili mezi resekčními okraji a patologickou kategorií T. To je v souladu také s výsledky studie Girardi et al. (113), ve které se u nádorů většího rozměru a pokročilejší kategorie T častěji vyskytovaly blízké a pozitivní resekční okraje. K podobným závěrům dospěli i Nason et al. (114), kteří kromě signifikantního vztahu pozitivních resekčních okrajů a kategorie T prokázali také souvislost resekčních okrajů s metastatickým postižením krčních mízních uzlin.

Řada autorů otevřela debatu, jaká vzdálenost zdravých tkání od invazivního nádoru představuje blízké, resp. negativní resekční okraje. Obecně akceptovaná vzdálenost, podle které blízké a negativní resekční okraje rozlišují i doporučení ICCR a NCCN, je 5 mm. Ve studii Zaroni et al. (118) autoři podle resekčních okrajů porovnávali výskyt lokoregionálních recidiv u karcinomů jazyka. Pacienti s resekčními okraji 2,3 – 5,0 mm měli jen 1,3x vyšší riziko lokoregionální recidivy v porovnání s pacienty s resekčními okraji 5 mm a více, u okrajů 0-2,2 mm bylo toto riziko 2,83x vyšší, a u pozitivních okrajů 9,03x vyšší. Autoři proto za hranici mezi negativními a blízkými resekčními okraji považují vzdálenost 2,2 mm. Podobné výsledky přinesla i práce Nason et al. (114), kde míra recidiv (recurrence rate) u pacientů s karcinomem dutiny ústní s resekčními okraji 3 mm a 4 mm byla stejná jako u pacientů s okraji 5 mm více. V této studii dále nebyl prokázán signifikantní rozdíl v přežití pacientů s okraji 3 mm a 5 mm, autoři tak za adekvátní považují resekční okraje 3 mm a více. Wong et al. (119) prokázali signifikantní vztah mezi přežitím bez nemoci a resekčními okraji menšími než 1,6 mm, podle autorů by měly být za blízké

považovány resekční okraje 1-2 mm. Adjuvantní terapii tak doporučují u pacientů s resekčními okraji menšími než 2 mm, současně ale upozorňují na další faktory, jako jsou metastatické postižení uzlin, hloubka invaze a perineurální šíření, které přitom musí být zohledněny. Naproti tomu však podle metaanalýzy Anderson et al. (120) je prognosticky relevantní hranice mezi blízkými a negativními resekčními okraji vzdálenost 5 mm. Výsledky této studie ukázaly, že u resekčních okrajů menších než 5 mm je signifikantně vyšší míra lokálních recidiv v porovnání s resekčními okraji 5 mm a více. Autoři současně upozorňují, že i u nádorů s resekčními okraji 5 mm a více se lokální recidiva vyskytla ve více než 20 %, což je v souladu i s výsledky naší práce, kdy k recidivě došlo u 30,6 % nemocných s negativními okraji. Podle autorů je tedy nutný další výzkum k identifikaci pacientů, u kterých je vysoké riziko recidivy i přes negativní resekční okraje.

Tkáně odebrané z lidského těla mají přirozenou tendenci kontrahovat. Tento faktor může přispívat k nepřesnosti určení resekčních okrajů. Přítomnost kontraktálních proteinů v pojivu vede po chirurgickém odstranění tkáně k jejímu smrštění. Bylo prokázáno, že existují značné rozdíly v resekčních okrajích měřených v ústech před exstirpací nádoru a okrajích měřených při histopatologickém vyšetření. Podle Mistry et al. (106) a Cheng et al. (107) se více smršťují nádory velikosti T1 a T2. Menší kontrakce, ke které dochází u nádorů T3 a T4, lze vysvětlit větší destrukcí kontraktálních tkání a jejich nahrazením jizevnatou tkání nádoru. Rozdíl ve smrštění tkání byl také pozorován u nádorů v různých lokalitách dutiny ústní, největší kontrakce byla zaznamenána u nádorů bukalní sliznice a retromolární oblasti (107,108). Smith et al. (109) studoval tuto problematiku ve vztahu k chirurgickým technikám excise. Při použití klasického skalpelu došlo v porovnání s ostatními metodami k největší kontrakci. Naopak minimální smrštění bylo pozorováno u resekci pomocí elektronože (cutting diathermy). Na pooperačním smršťování tkání se mohou podílet i další faktory, např. věk pacienta, různé protokoly fixace preparátů nebo odlišné metody laboratorního zpracování vzorků.

Hodnocení resekčních okrajů je v současnosti založeno na konvenčním histopatologickém vyšetření. Jak již bylo uvedeno, u řady nemocných dochází k recidivě onemocnění i v případě, kdy je při extirpaci nádoru dosaženo negativních resekčních okrajů. Teorie kancerizačního pole předpokládá, že tzv. histologicky „čisté“ resekční okraje, tj. okraje bez nádoru, mohou skrývat genetické alterace, které pak mohou vést ke vzniku recidivy. Tyto subcelulární alterace nelze odhalit konvenčním mikroskopickým vyšetřením. To s sebou přineslo potřebu přesnějších metod vyšetření resekčních okrajů a současně vedlo k výzkumům zaměřeným na detekci molekulárních a genetických změn u histologicky negativních resekčních okrajů, např. průkazu mutace p53 (75).

7 Závěr

V disertační práci jsme se zabývali resekčními okraji u spinocelulárního karcinomu dutiny ústní. V našem souboru pacientů neměla lokalizace nádoru staticky významný vliv na výskyt blízkých nebo pozitivních resekčních okrajů po primárním chirurgickém výkonu.

Signifikantní korelaci jsme prokázali při porovnání resekčních okrajů a patologické kategorie T. Riziko pozitivních okrajů rostlo se zvyšujícím se pT.

Statisticky významný vztah mezi resekčními okraji a stadiem onemocnění, gradingem nádoru ani technikami operačního výkonu jsme v našem souboru pacientů nepotvrdili.

Při hodnocení definitivních resekčních okrajů byla prokázána signifikantní závislost mezi resekčními okraji a vznikem lokoregionální recidivy. U pacientů s pozitivními resekčními okraji byla recidiva statisticky významně častější v porovnání s pacienty s negativními resekčními okraji.

Na základě Kaplan-Meierových analýz se potvrdila statisticky významná korelace mezi definitivními resekčními okraji a přežitím bez nemoci (DFS) i celkovým přežitím. U pacientů s pozitivními resekčními okraji bylo DFS i celkové přežití signifikantně kratší.

Při hodnocení vlivu radikalizace chirurgického výkonu na celkové přežití jsme prokázali jednoznačný benefit reoperace u pacientů s pozitivními resekčními okraji po primární operaci. Tento benefit spočíval v delším celkovém přežití nemocných, kteří reoperaci podstoupili, v porovnání s těmi, kteří reoperaci při pozitivních resekčních okrajích nepodstoupili. U pacientů s blízkými resekčními okraji se radikalizace chirurgického výkonu ve zlepšení celkového přežití neprojevila.

Resekční okraje se také společně s gradingem nádoru a recidivou onemocnění ukázaly jako významný prediktor rizika úmrtí. U pacientů s pozitivními resekčními okraji je dle našich výsledků 3,24x vyšší riziko úmrtí v porovnání s pacienty s negativními resekčními okraji.

Vyšetření resekčních okrajů po excisi spinocelulárního karcinomu dutiny ústní patří mezi informace, které mají zásadní vliv na plánování další léčby (radikalizace výkonu, adjuvantní terapie). Jak se potvrdilo i v naší práci, jedná se také o důležitý údaj pro odhad prognózy onemocnění. Jednoznačné vyjádření patologa k resekčním okrajům a jejich rozdělení na negativní, blízké a pozitivní, proto považujeme za nezbytnou součást histopatologického vyšetření každého nádoru této anatomické lokalizace.

8 Seznam zkratk

CT	výpočetní tomografie
DFS	disease-free survival
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DOI	hloubka invaze
ENE	extranodální šíření
HPV	lidský papilomavirus
HR-HPV	vysoce rizikový lidský papilomavirus
ICCR	International Collaboration on Cancer Reporting
LR-HPV	nízce rizikový lidský papilomavirus
MKN	Mezinárodní klasifikace nemocí
MKN-O	Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii
MR	magnetická rezonance
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NOR	Národní onkologický registr
OSCC	oral squamous cell carcinoma
PET	pozitronová emisní tomografie
PNI	perineural invasion
PNTS	perineural tumor spread
SVOD	Systém pro Vizualizaci Onkologických Dat
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	Světová zdravotnická organizace

9 Použitá literatura

1. Povýšil C, Šteiner I. *Obecná patologie*, 1. vyd. Praha: Galén; 2011. 290 s.
2. Pazdera J. *Základy ústní a čelistní chirurgie*, 4. vyd. Olomouc: UP Olomouc; 2016. 336 s.
3. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* Apr-May 2009;45(4-5):309-16.
4. Moreno López LA, Esparza Gómez GC. Oral cancer versus oropharyngeal cancer versus head and neck cancer. *Oral Oncol.* 1998 Nov;34(6):576-7.
5. Conway DI, Purkayastha M, Chestnutt IG. The changing epidemiology of oral cancer: definitions, trends, and risk factors. *Br Dent J.* 2018 Nov 9;225(9):867-873.
6. Sarode G, Maniyar N, Sarode SC, Jafer M, Patil S, Awan KH. Epidemiologic aspects of oral cancer. *Dis Mon.* 2020 Dec;66(12):100988.
7. Taberna M, Mena M, Pavón MA, Alemany L, Gillison ML, Mesía R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2386-2398.
8. Percy C, Fritz A, Jack A, Shanmugarthan S, Sobin L, Parkin DM, Whelan S. *International Classification of Diseases for Oncology*. 3 vyd. Malta: WHO; 2012. 240 s.
9. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4294-301.
10. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol.* 2013 Dec 20;31(36):4550-9.
11. Louie KS, Mehanna H, Sasieni P. Trends in head and neck cancers in England from 1995 to 2011 and projections up to 2025. *Oral Oncol.* 2015 Apr;51(4):341-8.

12. Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of mouth cancer: a review of global incidence. *Oral Dis.* 2000 Mar;6(2): 65-74.
13. Shield KD, Ferlay J, Jemal A, et al. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jan;67(1):51-64.
14. Smilek P, Plzák J, Klozar J. *Karcinomy dutiny ústní a hltanu.* 1. vyd. Havlíčkův Brod: Tobiáš; 2015. 377s.
15. Cheong SCH, Vatanasapt P, Yi-Hsin Y, e al. Oral cancer in South East Asia: Current status and future directions. *Translational Research in Oral Oncology.* 2017 Apr.
16. Bobdey S, Sathwara J, Jain A, Saoba S, Balasubramaniam G. Squamous cell carcinoma of buccal mucosa: An analysis of prognostic factor. *South Asian J Cancer.* 2018 Jan-Mar;7(1):49-54.
17. GLOBOCAN: Estimated Cancer Incidence. *Mortality and Prevalence Worldwide in 2018.* International Agency for Research on Cancer; 2018. Dostupné online: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations> .
18. Marugame T, Matsuda T, Kamo K, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2001 based on the data from 10 population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 Nov;37(11):884-91.
19. Conway DI, Stockton DL, Warnakulasuriya KA, Ogden G, Macpherson LM. Incidence of oral and oropharyngeal cancer in United Kingdom (1990-1999) -- recent trends and regional variation. *Oral Oncol.* 2006 Jul;42(6):586-92.
20. Neville BW , Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin.* 2002;52(4):195–215 .
21. *Cancer Facts & Figures 2013.* Atlanta: American Cancer Society; 2013:1–64.

22. Hille J, Johnson NW. The burden of oral cancer in sub-Saharan Africa: an estimate as presented to the Global Oral Cancer Forum, March 2016. *Transl Res Oral Oncol.* 2017;2:1–13 .
23. Sugerman PB, Savage NW. Oral cancer in Australia: 1983-1996. *Aust Dent J.* 2002 Mar;47(1):45-56.
24. Lumukana R, King T. Smoking and chewing habits of oral cancer patients in the Solomon Islands. *Pac Health Dialog.* 2003 Mar;10(1):41-4.
25. Mazánek J. *Orofaciální onkologie*, 1. vyd. Praha: Triton; 2018. 424 s.
26. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, 2005. Dostupné online: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0, 2007, ISSN 1802 – 8861.
27. Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol.* 2009 Apr-May;45(4-5):340-50.
28. Musto DF. The mystery of addiction. *Lancet.* 1999 Dec;354 Suppl:SIV1.
29. Mackay J, Eriksen M. *The Tobacco atlas*. Geneva: WHO; 2002. 128 s.
30. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007 May 16;99(10):777-89.
31. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003 Oct;3(10):733-44.
32. Peto J. That the effects of smoking should be measured in pack-years: misconceptions 4. *Br J Cancer.* 2012 Jul 24;107(3):406-7.
33. Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, et al. Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2009 Oct 15;170(8):937-47.

34. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Feb;18(2):541-50.
35. Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Dec 5;99(23):1801-10.
36. Licitra L, Rossini C, Bossi P, Locati LD. Advances in the changing patterns of aetiology of head and neck cancers. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Apr;14(2):95-9.
37. Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol.* 2010 Feb;39(1):182-96.
38. Wyss AB, Hashibe M, Lee YA, et al. Smokeless Tobacco Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis of US Studies in the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol.* 2016 Nov 15;184(10):703-716.
39. Lesch KP. Alcohol dependence and gene x environment interaction in emotion regulation: Is serotonin the link? *Eur J Pharmacol.* 2005 Dec 5;526(1-3):113-24.
40. Friedlander AH, Marder SR, Pisegna JR, Yagiela JA. Alcohol abuse and dependence: psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc.* 2003 Jun;134(6):731-40.
41. *Global Status Report on Alcohol 2004.* Geneva: WHO; 2004.
42. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007 Aug;7(8):599-612.
43. Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol.* 2007 Apr;8(4):292-3.
44. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer

- Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007 May 16;99(10):777-89.
45. Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and public health. *Lancet.* 2005 Feb 5-11;365(9458):519-30.
 46. Jägerstad M, Skog K. Genotoxicity of heat-processed foods. *Mutat Res.* 2005 Jul 1;574(1-2):156-72.
 47. Reichart PA, Zhang X. Misconceptions related to the areca nut chewing habits of Mainland China. *Oral Oncol.* 2007 Nov;43(10):958-9.
 48. Dharmananda S. *The fate of areca. From abuse to loss?* Portland: Institute for Traditional Medicine; 2006.
 49. Pickwell SM, Schimelpfening S, Palinkas LA. 'Betelmania'. Betel quid chewing by Cambodian women in the United States and its potential health effects. *West J Med.* 1994 Apr;160(4):326-30.
 50. Chandra PS, Carey MP, Carey KB, Jairam KR. Prevalence and correlates of areca nut use among psychiatric patients in India. *Drug Alcohol Depend.* 2003 Apr 1;69(3):311-6.
 51. Norton SA. Betel: consumption and consequences. *J Am Acad Dermatol.* 1998 Jan;38(1):81-8.
 52. Gupta PC, Ray CS. Epidemiology of betel quid usage. *Ann Acad Med Singap.* 2004 Jul;33(4 Suppl):31-6.
 53. 53. International Agency for Research on Cancer. Betel-quid and areca-nut chewing and some areca-nut derived nitrosamines. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2004;85:1-334.
 54. Nair U, Bartsch H, Nair J. Alert for an epidemic of oral cancer due to use of the betel quid substitutes gutkha and pan masala: a review of agents and causative mechanisms. *Mutagenesis.* 2004 Jul;19(4):251-62.
 55. Gupta B, Johnson NW. Systematic review and meta-analysis of association of smokeless tobacco and of betel quid without tobacco with incidence of oral cancer in South Asia and the Pacific. *PLoS One.* 2014 Nov 20;9(11):e113385.

56. Balaram P, Sridhar H, Rajkumar T, et al. Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene. *Int J Cancer*. 2002 Mar 20;98(3):440-5.
57. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 10;33(29):3235-42.
58. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1944-56.
59. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA*. 2012 Feb 15;307(7):693-703.
60. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol*. 2010 Feb;39(1):166-81.
61. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck*. 2013 May;35(5):747-55.
62. Anantharaman D, Abedi-Ardekani B, Beachler DC, et al. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. *Int J Cancer*. 2017 May 1;140(9):1968-1975.
63. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jan 28;108(6):djv403.
64. Edefonti V, Hashibe M, Ambrogi F, et al. Nutrient-based dietary patterns and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *Ann Oncol*. 2012 Jul;23(7):1869-80.

65. Nomura AM, Ziegler RG, Stemmermann GN, Chyou PH, Craft NE. Serum micronutrients and upper aerodigestive tract cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997 Jun;6(6):407-12.
66. Kane MA. The role of folates in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Detect Prev.* 2005;29(1):46-53.
67. Rossi M, Garavello W, Talamini R, et al. Flavonoids and the risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study from Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Aug;16(8):1621-5.
68. Serdula MK, Byers T, Mokdad AH, Simoes E, Mendlein JM, Coates RJ. The association between fruit and vegetable intake and chronic disease risk factors. *Epidemiology.* 1996 Mar;7(2):161-5.
69. Conway DI, Brenner DR, McMahon AD, et al. Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):1125-39.
70. Hashim D, Sartori S, Brennan P, et al. The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Ann Oncol.* 2016 Aug; 27(8):1619-25.
71. Gandini S, Negri E, Boffetta P, La Vecchia C, Boyle P. Mouthwash and oral cancer risk quantitative meta-analysis of epidemiologic studies. *Ann Agric Environ Med.* 2012;19(2):173-80.
72. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, *TNM Klasifikace zhoubných novotvarů, 8. vydání*, Praha: ÚZIS; 2020. 266 s.
73. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, *TNM Klasifikace zhoubných novotvarů, 7. vydání*, Praha: ÚZIS; 2011. 246 s.
74. Lydiatt W, O'Sullivan B, Patel S. Major Changes in Head and Neck Staging for 2018. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018 May 23;38:505-514.

75. Shah AK. Postoperative pathologic assessment of surgical margins in oral cancer: A contemporary review. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2018 Jan-Apr;22(1):78-85.
76. Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED, Woolgar JA. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Feb;32(1):30-4.
77. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, et al. Head and Neck Cancers, Version 1.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Dostupné online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
78. Cariati P, Cabello Serrano A, Mosalve Iglesias F, et al. What is the real prognostic value of close margins in oral oncology? *Curr Probl Cancer.* 2019 Dec;43(6):100500.
79. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2006 Mar;42(3):229-39.
80. Woolgar JA, Scott J, Vaughan ED, Brown JS, West CR, Rogers S. Survival, metastasis and recurrence of oral cancer in relation to pathological features. *Ann R Coll Surg Engl.* 1995 Sep;77(5):325-31.
81. Woolgar JA, Rogers S, West CR, Errington RD, Brown JS, Vaughan ED. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol.* 1999 May;35(3):257-65.
82. Po Wing Yuen A, Lam KY, Lam LK, et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma-A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features. *Head Neck.* 2002 Jun;24(6):513-20.
83. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg.* 1986 Oct;152(4):345-50.
84. International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer, Ebrahimi A, Gil Z, Amit M, et al. Primary tumor staging for oral

- cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter retrospective study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Dec;140(12):1138-48.
85. de Franceschi L, Miranda Magalhaes Santos JM, de Abreu AM, et al. Staging of oral cavity cancer in the 8th edition of the TNM classification: the role of computed tomography in the assessment of depth of invasion and extranodal extension. *Arch Head Neck Surg.* 2018;47(1):e0869.
 86. Broders AC. Squamous cell epithelioma of the lip; a study of five hundred and thirty seven-cases. *JAMA.* 1920;74(10):656-664.
 87. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, van der Waal I. *Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa*, 2. vyd. New York: Springer; 1997. 98 s.
 88. Bakst RL, Glastonbury CM, Parvathaneni U, Katabi N, Hu KS, Yom SS. Perineural Invasion and Perineural Tumor Spread in Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019 Apr 1;103(5):1109-1124.
 89. Bakst RL, Wong RJ. Mechanisms of Perineural Invasion. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2016 Apr;77(2):96-106.
 90. Batsakis JG. Nerves and neurotropic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1985 Jul-Aug;94(4 Pt 1):426-7.
 91. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer.* 2009 Aug 1;115(15):3379-91.
 92. Baumeister P, Welz C, Jacobi C, Reiter M. Is Perineural Invasion of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Linked to Tobacco Consumption? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018 May;158(5):878-881.
 93. Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Jun;124(6):637-40.
 94. Constantinides P, Hewitt D, Harkey M. Vessel invasion by tumour cells. An ultrastructural study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1989;415(4):335-46.

95. Niimi K, Yoshizawa M, Nakajima T, Saku T. Vascular invasion in squamous cell carcinomas of human oral mucosa. *Oral Oncol.* 2001 Jun;37(4):357-64.
96. Woolgar JA, Triantafyllou A. A histopathological appraisal of surgical margins in oral and oropharyngeal cancer resection specimens. *Oral Oncol.* 2005 Nov;41(10):1034-43.
97. Tada T, Shin M, Fukushima H, et al. Oral squamous cell carcinoma cells modulate osteoclast function by RANKL-dependent and -independent mechanisms. *Cancer Lett.* 2009 Feb 8;274(1):126-31.
98. Quan J, Johnson NW, Zhou G, Parsons PG, Boyle GM, Gao J. Potential molecular targets for inhibiting bone invasion by oral squamous cell carcinoma: a review of mechanisms. *Cancer Metastasis Rev.* 2012 Jun;31(1-2):209-19.
99. Wong RJ, Keel SB, Glynn RJ, Varvares MA. Histological pattern of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2000 Jan;110(1):65-72.
100. Ebrahimi A, Murali R, Gao K, Elliott MS, Clark JR. The prognostic and staging implications of bone invasion in oral squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2011 Oct 1;117(19):4460-7.
101. Okura M, Yanamoto S, Umeda M, et al. Prognostic and staging implications of mandibular canal invasion in lower gingival squamous cell carcinoma. *Cancer Med.* 2016 Dec;5(12):3378-3385.
102. Cole RD, McGuirt WF. Prognostic significance of skin involvement from mucosal tumors of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 Nov;121(11):1246-8.
103. Hinni ML, Ferlito A, Brandwein-Gensler MS, et al. Surgical margins in head and neck cancer: a contemporary review. *Head Neck.* 2013 Sep;35(9):1362-70.
104. Vošmik M, Klozar J, Laco J, Hlavy ČKSPN, Krku. Konsenzuální doporučení České kooperativní skupiny pro nádory hlavy a krku (2019): definice

- resekčních okrajů, reportování krčních disekcí a vyšetřování HPV/p16. *Cesk Patol*. 2021 Spring;57(1):53-56.
105. Müller S, Boy SC, Day TA, et al. Data Set for the Reporting of Oral Cavity Carcinomas: Explanations and Recommendations of the Guidelines From the International Collaboration of Cancer Reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 Apr;143(4):439-446.
106. Mistry RC, Qureshi SS, Kumaran C. Post-resection mucosal margin shrinkage in oral cancer: quantification and significance. *J Surg Oncol*. 2005 Aug 1;91(2):131-3.
107. Cheng A, Cox D, Schmidt BL. Oral squamous cell carcinoma margin discrepancy after resection and pathologic processing. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Mar;66(3):523-9.
108. El-Fol HA, Noman SA, Beheiri MG, Khalil AM, Kamel MM. Significance of post-resection tissue shrinkage on surgical margins of oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015 May;43(4):475-82.
109. George KS, Hyde NC, Wilson P, Smith GI. Does the method of resection affect the margins of tumours in the oral cavity? Prospective controlled study in pigs. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Oct;51(7):600-3.
110. Prabhu RS, Magliocca KR, Hanasoge S, et al. Accuracy of computed tomography for predicting pathologic nodal extracapsular extension in patients with head-and-neck cancer undergoing initial surgical resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Jan 1;88(1):122-9.
111. Mitchell DA, Kanatas A, Murphy C, Chengot P, Smith AB, Ong TK. Margins and survival in oral cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Nov;56(9):820-829.
112. Lawaetz M, Homøe P. Risk factors for and consequences of inadequate surgical margins in oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 Dec;118(6):642-6.
113. Girardi FM, Zanella VG, Kroef RG. Correlation between clinical and pathological data and surgical margins in patients with squamous cell

- carcinoma of the oral cavity. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013 Mar-Apr;79(2):190-5.
114. Nason RW, Binahmed A, Pathak KA, Abdoh AA, Sándor GK. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 May;107(5):625-9.
115. Binahmed A, Nason RW, Abdoh AA. The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral Oncol*. 2007 Sep;43(8):780-4.
116. Buchakjian MR, Ginader T, Tasche KK, Pagedar NA, Smith BJ, Sperry SM. Independent Predictors of Prognosis Based on Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Surgical Margins. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Oct;159(4):675-682.
117. Buchakjian MR, Tasche KK, Robinson RA, Pagedar NA, Sperry SM. Association of Main Specimen and Tumor Bed Margin Status With Local Recurrence and Survival in Oral Cancer Surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Dec 1;142(12):1191-1198.
118. Zaroni DK, Migliacci JC, Xu B, et al. A Proposal to Redefine Close Surgical Margins in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Jun 1;143(6):555-560.
119. Wong LS, McMahon J, Devine J, et al. Influence of close resection margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Mar;50(2):102-8.
120. Anderson CR, Sisson K, Moncrieff M. A meta-analysis of margin size and local recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2015 May;51(5):464-9.