

### **Definicija karcinoma usne duplje**

Karcinom usne duplje je tumor epitela sluzokože različitog stepena maligniteta, koji ima tendenciju ranog metastaziranja u regionalne limfne čvorove i javlja se kod osoba u petoj ili šestoj deceniji života koje neumereno konzumiraju alkohol i duvan.

### **Epidemiologija karcinoma usne duplje**

Maligni tumori glave i vrata predstavljaju 10% od ukupnih tumora u ljudskom organizmu, dok oralni karcinomi čine oko 2,5%. Prema međunarodnim izveštajima u nekim zemljama kao što su Indija, Pakistan, Šri Lanka i Bangladeš ovi tumori čine čak 50% svih malignih tumora, dok se u razvijenim zemljama zapada javljaju nešto redje. Uopšte posmatrano može se reći da je orofaringealni karcinom šesti po učestalosti kod muškaraca nakon pluća, prostate, kolorektalnog karcinoma, želuca i bešike, dok je kod žena na desetom mestu. U Sjedinjenim Američkim Državama se svake godine registruje oko 30 000 novih slučajeva orofaringealnog karcinoma, oko 8000 obolelih umire na godišnjem nivou. U zemljama Evropske Unije je slična situacija sa prevalencom oralnog karcinoma, dok je procenjeno da se na godišnjem nivou oko 378,500 novih slučajeva pojavi širom sveta. Primećeno je da je učestalost pojave karcinoma usana u padu, a da u mnogim zemljama Centralne i Istočne Evrope raste učestalost intraoralnog karcinoma naročito kod mlađe populacije. Procenat smrtnosti od oralnog karcinoma se takodje povećava u mladoj populaciji. Učestalost pojave ovog karcinoma u multietničkim zemljama je veća kod crne rase i etničkih manjina. U odnosu na pol, znatno se češće javlja kod muškaraca, mada se i taj odnos menja pa je procenat žena obolelih od raka usne duplje u porastu. Takodje se češće javlja kod osoba u srednjem i starijem dobu. Među karcinomima usne duplje više od 95% pripada skvamocelularnom tipu karcinoma. Uprkos savremenoj onkološkoj terapiji indeks preživljavanja je manji od 50% i u nerazvijenim zemljama oni čine jedan od vodećih uzroka smrti. Iz tih je razloga od izuzetne važnosti rana dijagnoza i pravovremeno preduzimanje lečenja.

### **Etiologija karcinoma usne duplje.**

Istraživanje uzroka pojave oralnog karcinoma ni do danas nije u potpunosti završeno. Smatra se da ne postoji jedinstveni uzrok, već da je to multifaktorijalni proces u kome učestvuju mnogi faktori rizika. Oko 75% obolelih izloženo je sinergičnom dejstvu alkohola i duvana, dok je u preostalih 25%, koji nisu izloženi ovim štetnim uticajima uzrok pojave tumora nepoznat. Kao mogući faktori u nerazvijenim zemljama, koji utiču na pojavu malignih tumora epitela usne duplje navode se loši socioekonomski uslovi, loša higijena usne duplje, nehranjenost i prisustvo virusnih infekcija. Duvan je jedan od glavnih faktora rizika koji preko pro-karcinogena, kao što je benzo-(a)-piren diol epoksid metabolisan oksidirajućim enzimima, naročito citohroma p450, stvara prekursore karcinogena. Prekomerno konzumiranje duvana na bilo koji način, a naročito žvakanje, povećava direktno izlaganje epitela sluzokože usne duplje karcinogenim nitrozaminima.

Alkohol, naročito žestok, deluje kako nezavisno tako i u sinergiji sa duvanom u karcinogenezi. Alkohol deluje kao rastvarač i olakšava penetraciju karcinogena u tkivo usne duplje. Acetil-aldehid kao metabolit alkohola je takodje identifikovan kao tumor promoter.

Virusne infekcije, naročito humanim papiloma virusom (HPV) mogu izazvati benigne promene kao što su kondilomi, fokalne epitelijalne hiperplazije, skvamocelarne papilome, kao i maligne tumore tipa verukoznog karcinoma. Dijetala ishrana bogata vitaminom C i E, antioksidantima smatra se da ima protektivnu ulogu, dok je ishrana bogata mesom i crvenim čilijem upravo ona koja se povezuje sa pojavom malignih tumora digestivnog trakta.

Nasledje kao faktor koji utiče na pojavu mnogih tumora, kao što je debelo crevo na primer, može biti značajno i u slučajevima oralnog karcinoma. U najskorije vreme identifikovani su geni kao što su keratin 17 i 19, laminin i connexin-26 koji se mogu naći unutar više članova porodica kod kojih su identifikovani oralni karcinomi. Imunodeficijencija, uključujući HIV, zatim bolesti kao što su leukoze, mogu biti stanja koje pogoduju razvoju oralnih karcinoma. Takođe, razne infekcije kao što je to kandidijaza mogu uzrokovati potencijalno maligne promene na sluzokoži usne duplje.

### **Prekancerozne lezije**

Prekancerozne lezije su prekursori malignih promena na epitelu sluzokože i prema klasifikaciji Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO, 2005) svrstavaju se u hiperplazije skvamoznih ćelija, zatim, blage, umerene i izražene displazije, kao i karcinom in situ. One se definišu kao morfološki izmenjena tkiva u kojima se tumori znatno češće razvijaju nego u zdravim tkivima istog sastava. Hiperplazija se opisuje kao uvećanje broja ćelija spinalnog ili često čak bazalnog sloja epitela. Ćelije pokazuju regularnu slojevitost i nema ćelijske atipije. Displazija predstavlja intraepitelijalnu neoplaziju sa atipičnom hiperplazijom. U osnovi je atipija ćelija koje gube svoju formu, a u umerenim i izraženim oblicima povećava se i broj ovih ćelija koje dobijaju iregularan raspored. Karcinoma in situ je neoplastična transformacija ćelija epitela sa svim karakteristikama malignih tumora, tj. povećani broj atipičnih ćelija sa krupnim hiperhromatičnim jedrima i iregularnim rasporedom. Medjutim ove ćelije ne razaraju bazalnu membranu i ne šire se u subepitelna tkiva.

### **Leukoplakia**

je najčešća premaligna lezija u usnoj duplji i prema definicije Svetske Zdravstvene Organizacije predstavlja "belu mrlju ili površinu koja se ne može klinički karakterisati kao niti jedno drugo oboljenje". Naravno da se moraju isključiti oboljenja kao što su kandidijaza, frikciona hiperkeratoza, leukoedema i lihen planus. Javlja se najčešće u srednjem životnom dobu, češće kod muškaraca. Najčešće se javlja na sluzokoži obraza, alveolarnog grebena i usne. Lezije koje se javljaju na podu usta i bočnoj strani jezika najčešće pokazuju displastične promene i znake maligne alteracije. Na osnovu kliničke slike, odnosno izgleda, leukoplakije se mogu klasifikovati kao a) rane/tanke, b) homogene/debele, c) granularna/nodularna, d) proliferativno/verukozna i e) mešovita (speckled), koja se sastoji iz polja belih i crvenih zona, tj. hiperplastičnih i displastičnih zona. Ovaj tip leukoplakije najčešće maligno alterira. Za pojavu maligne alteracije od posebnog su značaja sledeći faktori rizika: 1) pojava kod žena, 2) pojava kod nepušača, 3) dugotrajne lezije, 4) lezije na podu usta i bočnim stranama jezika, 5) nehomogene leukoplakije i 6) prisustvo *Candida albicans*.



Leukoplakija gingive alveolarnog grabena gornje vilice sa desne strane

### **Erythroplakia**

oralne sluzokože se generalno smatra premalignom lezijom i retko se može pomešati sa leukoplakičnim promenama. Javlja se takodje kod osoba srednjeg doba i starijih, a predilekciona mesta su meko nepce, obrazna sluzokoža i pod usta. Ona se javlja nešto ređe nego leukoplakija i predstavlja crvenkastu-eritroplastičnu leziju za razliku od beličastih-leukoplastičnih lezija. U slučaju eritroplakija, displastične promene su nesumnjivo dominantne čime su šanse za malignu alteraciju veće. Promene su crvenkaste boje, nejasnih granica, sa granularnom ili nodularnom somotastom površinom koja može biti iznad ili ispod površine okolne sluzokože. Mogu da imaju mestimično žućkasto- beličaste naslage ili da budu prošarane leukoplakičnim plažama. Promene su palpatorno bezbolne, mekane i mogu krvariti na dodir. Ukoliko su tvrde-indurirane to može sugerisati na pojavu maligne alteracije.



Eritroplakija na sluzokoži obraza

### **Prekancerozna stanja**

Prekancerozna stanja su generalizovana stanja organizma udružena sa povećanim rizikom za pojavu malignih tumora.

### **Lichen planus**

je bolest koja zahvata kožu i/ili sluzokožu. Oralna manifestacija livena je hronična bolest koja zahvata sluzokožu obraza, gingivu i bočnu stranu jezika. Najčešće se javlja na obraznoj sluzokoži, a prema polu gledano daleko češće oboljevaju osobe ženskog pola. Tačan uzrok ove bolesti se ne zna, pa se smatra da je imunološki indukovana degeneracija ćelija bazalnog sloja sluzokože (Reddi, 2006.) Postoji više formi lichen planusa: retikularna, papularna, pločasta, atrofična, bulozna i erozivna. Klinička slika zavisi od forme, ali ono što je zajedničko za sve je da se najčešće javljaju na sluzokoži obraza obostrano i da svaka od formi ima beličaste trakaste formacije-strije, koje predstavljaju degeneraciju ćelija bazalnog sloja. Atrofična i erozivna forma imaju najveći potencijal i sklonost ka malignoj alteraciji.



Lichen sluzokože obraza- bele trakaste formacije

### **Histološka klasifikacija karcinoma usne duplje**

U preko 90% slučajeva radi se o karcinomu skvamocelnih ćelija tj. skvamocelularnom tipu sluzokože usne duplje. U preostalim 10% radi se o malignim epitelnim tumorima malih pljuvačnih žlezda.

### **Skvamocelularni karcinom usne duplje**

Većina oralnih skvamocelularnih karcinoma su lezije sa umereno do dobro diferentovanim ćelijama sa keratinskim perlama i individualnom keratinizacijom. To su hiperhromatične ćelije sa nuklearnim pleomorfizmom i velikim brojem mitoza. Invazija zdravog tkiva se ogleda u prekidu kontinuiteta bazalne membrane i širenja u podsluzokožni sloj što je praćeno stromalnom reakcijom. U dubljim strukturama se vide angiolimfatična i perineuralna invazija. Tumor se može diferencirati u dobro, umereno ili slabo diferentovan što zavisi od stepena zrelosti ćelija. Stepenu keratinizacije je srazmeran stepenu zrelosti ćelija. Lokalna invazivnost je takodje vezana za stepen zrelosti ćelija, tako da se kod slabo diferentovanih tumora može videti izuzetna invazivnost sa prstolikim proliferacijama traka ćelija ili nakupina-gnezda ćelija u podsluzokožna tkiva. Stromalna reakcija kod invazivnih skvamocelularnih karcinoma je uvek praćena izrazitom neovaskularizacijom.



Skvamocelularni karcinom jezika

### **Verukozni karcinom**

Iako redak ovaj tip tumora se u oko 75% slučajeva pojavljuje u usnoj duplji. To je ekfolijativni tip, sa papilarnom ili bradavičastom strukturom prekrivenom beličastim plakom. Širokom bazom je povezan sa podlogom i karakteriše ga nizak stepen invazije. Sporo raste i generalno gledano retko daje metastaze. Ovaj se tumor javlja kod starije populacije, povezan je sa pojavom HPV infekcijom i ima dobru prognozu ukoliko se hirurški radikalno ukloni.



Verukozni karcinom tvrdog nepca

### **Ostali tipovi karcinoma epitela usne duplje**

Medju ostale tipove skvamocelularnog karcinoma usne duplje mogu se svrstati

bazaloidni, papilarni, adenoskvamozni, skvamocelularni karcinom vretenastih ćelija i dr. Oni se javljaju izuzetno retko, ali je njihovo ponašanje veoma agresivno i moraju se tretirati sa posebnom pažnjom.

### **Tumori različitih lokalizacija usne duplje**

#### **Karcinom usana**

je po histološkoj gradnji skvamocelularni tip, srednje do dobro diferentovan, koji se u 95% javlja na donjoj usni. Takođe se češće javlja kod muškaraca, pušača ili osoba profesionalno izloženih ultravioletnim zracima. Predilekciono mesto za pojavu je vermillion - rumeni deo donje usne koji je po histološkoj gradnji sluzokoža. Metastazira u 5-10% slučajeva u limfne čvorove vrata.

#### **Karcinomi sluzokože obraza**

su tipično agresivniji od karcinoma usana. Javljaju se kod starijih osoba, pušača ili kod onih koji žvaću duvan. Najčešće se javljaju na liniji kontakta zuba, što se može povezati i sa stalnim mikrotraumama prilikom žvakanja. Javlja se u ulceroznoj formi, infiltrirše bukcinator i u 50% slučajeva.

#### **Karcinom jezika**

je slične učestalosti kao i karcinom usana. Najčešće se javlja na bočnoj strani u srednjoj trećini jezika, kod muškaraca koji redovno konzumiraju žestoki alkohol i cigarete. Postoje dve forme rasta, ulcerozni i egzulcerozni, infiltrirše mišiće jezika i otežava govor i gutanje. U preko 40% slučajeva pacijenti se javljaju sa već prisutnim metastazama u limfnim čvorovima vrata, a u 20% se javljaju obostrane metastaze.

#### **Karcinom poda usta**

se najčešće javlja u predelu frenuluma ili nešto lateralnije i šire se ka ventralnoj strani jezika odnosno unutrašnjoj strani alveolarnog grebena. Infiltruje duboke strukture poda usta, sublingvalnu žlezdu i izvodni kanal submandibularne žlezde.

#### **Karcinom gingive alveolarnog nastavka**

čini 10% svih oralnih karcinoma. Javlja se u premolarnoj ili molarnoj regiji i infiltruje kost, a u gornjoj vilici penetrira u maksilarni sinus.

#### **Karcinom nepca**

je predilekciono mesto za pojavu karcinoma malih pljuvačnih žlezda, ali je skvamocelularni karcinom ipak češći. Javlja se u oba oblika, kao ulcerozni ili egzofitični. Brzo zahvata tanku kost palatuma i nastavlja da raste ka nosnoj šupljini. Metastazira u podvilične limfne čvorove, a ako se javi na sredini, onda može da metastazira obostrano.

### Klasifikacija karcinoma usne duplje

#### TNM klasifikacija karcinoma usne duplje

TNM sistem u klasifikaciji malignih tumora je uveden 1952. godine zaslugom Pierre Denoixa, francuskog onkologa, koji je na njegovom razvoju radio od 1943. godine. Ovaj sistem je usavršavan i šest puta menjan, tako da je danas aktuelna verzija iz 2002. godine. Ova klasifikacija je opšte prihvaćena i smatra se zvaničnom od strane Svetske Zdravstvene Organizacije. Zahvaljujući TNM sistemu, tumori se mogu precizno označiti i na osnovu toga moguće je odrediti fazu bolesti. Svrha ove klasifikacije je u tome da: pruža pomoć lekaru kliničaru u donošenju plana lečenja; ima prognostičku vrednost; pomoću nje se procenjuju rezultati lečenja; olakšava razmenu informacija između lekarskih timova i doprinosi daljem istraživanju u oblasti onkologije.

#### T – Tumor usne duplje

Tx Primarni tumor se ne može proceniti

T0 Nema evidentnog primarnog tumora

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor jednak ili manji od 2cm

T2 Tumor veći od 2cm ali manji od 4cm

T3 Tumor veći od 4cm

T4a Tumor prelazi na suprotnu polovinu usne duplje zahvata korteks kosti

T4b Tumor zahvata duboke strukture, mišiće, prostore, bazu lobanje

#### N - Nodus - limfni čvor na vratu

Nx Limfni čvor se ne može proceniti

N0 Nema evidentno uvećanih regionalnih limfnih čvorova

N1 Metastaza u jednom istostranom limfnom čvoru na vratu manjem od 3cm

N2a Metastaza u jednom ispilateralom čvoru vrata većem od 3 a manjem od 6cm

N2b Metastaze u multiplim istostranim limfnim čvorovima koji nisu veći od 6cm

N2c Metastaze u biliateralnim ili kontralateralnim čvorovima manjim od 6cm

N3 Metastaze veće od 6 cm u najvećem dijametru

#### M - Udaljene metastaze

Mx Udaljene metastaze ne mogu biti procenjene

M0 Nema evidentnih udaljenih metastaza

M1 Prisutne udaljene metastaze

### Histopatološko gradiranje

Ovo kategorisanje tumora nije uključeno u TNM klasifikaciju, ali je takodje važno za određivanje terapije i prognoze bolesti. Bazira se na histološkoj zrelosti ćelija koje čine tumor:

Gx: Histološka diferencijacija se ne može proceniti

G1: Dobro diferentovane ćelije-tumor

G2: Umereno diferentovane ćelije-tumor

G3: Slabo diferentovan tumor

G4: Nediferentovan tumor

Na osnovu ove klasifikacije može se odrediti stadijum bolesti (staging) kojih ima četiri:

Stadijum 0 : Tis, N0, M0

Stadijum I : T1, N0, M0

Stadijum II : T2, N0, M0

Stadijum III : T3, N0, M0

T1, N1, M0

T2, N1, M0

T3, N1, M0

Stadijum IVA : T4a, N0, M0

T4a, N1, M0

T1, N2, M0

T2, N2, M0

T3, N2, M0

T4a, N2, M0

Stadijum IVB : bilo koji T, N3, M0

T4b, bilo koji N, M0



Stadijum IVC : bilo koji T, bilo koji N, M1

Jedan od najvažnijih faktora preživljavanja i izlječenja, pored tipa karcinoma i lokalizacije, smatra se da je stadijum bolesti u kom se pacijent nalazi. Preživljavanje varira od 95% u I stadijumu bolesti do 10% u IV stadijumu bolesti.

### **Karcinomi usne duplje-dijagnostičke metode**

#### **Anamneza**

**Anamneza (anamnaesis)** je osnova kliničkog pregleda sa kojom se isti započinje. Ona podrazumeva direktnu, odnosno indirektnu komunikaciju sa pacijentom, tokom koje se dobija značajan broj podataka koji nas mogu navesti na put postavljanja pravilne dijagnoze. U širem smislu anamnezom se dobijaju podaci o opštim bolestima od kojih je pacijent bolovao ili boluje u ovom trenutku, a u užem smislu se fokusiramo na postojanje malignih ili teških hroničnih bolesti kako u bližjoj porodici, tako i kod samog pacijenta za koga se sumnja da je eventualno oboleo od malignog tumora epitela usne duplje. Naročito je bitan podatak o momentu pojave i trajanju promena u usnoj duplji. Danas je opšte poznato da svaku ulceroznu promenu koja traje duže od dve nedelje uprkos uklanjanju potencijalnog uzroka treba smatrati potencijalno malignom. Pored podataka o tome kada je i kako primećena pojava promene na epitelu usne duplje, veoma je važno insitirati na postojanju loših navika, kao što je pušenje i konzumiranje naročito žestokih alkoholnih pića. Žvakanje duvana i drugih toksičnih materija može takodje biti uzrok pojave premalignih lezija, a u kasnijoj fazi i malignih promena na sluzokoži usne duplje. Iako je anamneza početni deo pregleda ona se mora pažljivo obraditi, jer između ostalog podrazumeva početak komunikacije sa pacijentom i naravno, lečenja koje može biti dugotrajno i veoma složeno.

#### **Klinički pregled**

Kliničkim pregledom faktički započinje postavljanje kliničke, odnosno radne dijagnoze. Klinički pregled se sastoji od inspekcije tj. vizuelnog pregleda, palpacije-opipavanja, perkusije tj. kuckanja i eventualnog sondiranja. U slučaju sumnje na postojanje malignog tumora usne duplje pregled se ne ograničava samo na usnu duplju već i na predeo vrata, jer se tumori usne duplje metastatski šire na limfne čvorove vrata. Prilikom inspekcije usne duplje treba posebnu pažnju obratiti na postojanje dobrog izvora svetlosti kao i pomoćnih instrumenata kao što su špatule i ogledalca. Pomoću njih se jedino može izvesti pravilan i detaljan pregled jer se mnoge promene naročito u početnoj fazi mogu prevideti ukoliko je svetlost nedovoljno jaka ili se pak bez upotrebe ogledalca ne mogu direktno uočiti. Pri pregledu sluzokože usne duplje mora se obratiti pažnja na sve regije, a to su: usne, obraz, alveolarni nastavak, pod usne duplje, jezik, tvrdo i meko nepce i nepčani lukovi. Prilikom pregleda jezika, naročito njegove zadnje trećine, neophodno je gazom obuhvatiti vrh jezika i zatim ga izvući kako bi se mogla mogla izvršiti detaljna inspekcija sluzokože ovog predela.

Palpacija promena na sluzokoži usne duplje se može izvesti prstima jedne ruke ili ako je neophodno bimanuelno, kada se može utvrditi približna dubina infiltracije ulcerozne promene ili pak prisustvo promena u dubljim slojevima poda usta i obraza. Palpacija limfnih čvorova na vratu se gotovo uvek radi obema rukama, tj. bimanuelno. U toku izvodjenja palpacije bilo tumora bilo limfnih čvorova vrata, pokreti moraju biti meki, nežni i izvedeni u kontinuitetu, kako bi se izbegla diseminacija tumorskih ćelija u krvne sudove i metastaziranje.

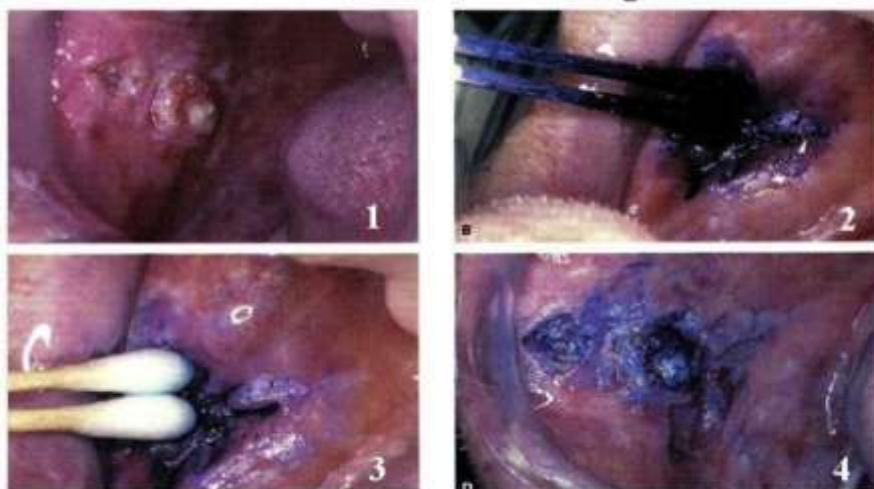
Perkusija i sondiranje se veoma retko izvode osim u slučaju kada postoji sumnja na infiltraciju izvodnih kanala pljuvačnih žlezda.

### Dijagnostički testovi

#### Toluidinski test (klinički test)

Test toluidinsko plavim je najjednostavniji do sada primenjivani metod za otkrivanje premalignih i malignih lezija epitela grlića materice i usne duplje. U primeni je već četrdesetak godina i može se koristiti u širokom skriningu oralnog karcinoma. Toluidinsko plavo ili Tolonium hlorid pokazuje visoku senzitivnost od 91- 93%. I specifičnost za maligno izmenjene ćelije od oko 76%. Test se može izvesti na više načina, tj. premazivanjem promena ili ispiranjem usne duplje. Najpre se izvrši premazivanje 1% sirćetnom kiselinom u trajanju od 20 sekundi kako bi se uklonio debris, odnosno nekrotične ćelije sa površine epitela, zatim se izvrši premazivanje sumnjivih promena ili ispiranje usne duplje sa toluidin plavim u trajanju od 20 sekundi. Na kraju se ponovo ispira sa 1% rastvorom sirćetne kiseline u trajanju od takodje 20 sekundi. Nakon toga se na sluzokoži usne duplje ukoliko postoje mogu primetiti polja prebojena toluidinskim plavom koja ukazuju na diskeratozu, akantozu ili postojanje malignih ćelija. Mora se naglasiti da iako ima veliku senzitivnost, ovaj se ne može smatrati dijagnostičkim već samo indikativnim za postojanje patoloških promena na sluzokoži koje se moraju dokazati histopatološkim pregledom.

#### Toluidine Blue Staining



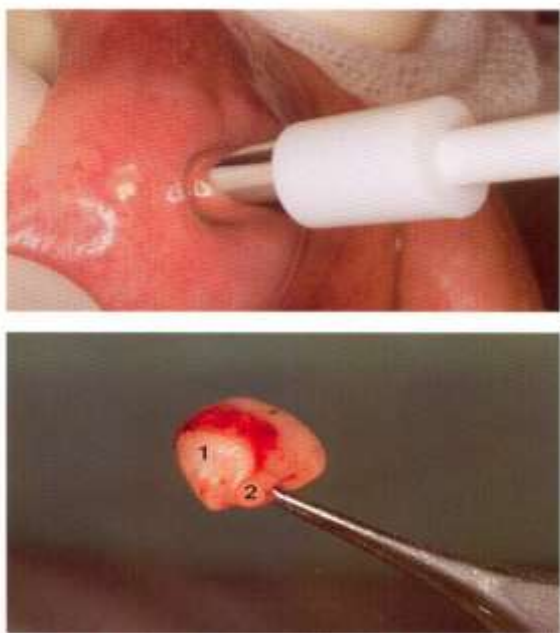
Maligno izmenjena sluzokoža prebojena toluidin-plavo

#### Biopsija (kliničko- laboratorijski test)

Biopsija predstavlja invazivnu dijagnostičku metodu kojom se uzima deo patološki izmenjenog tkiva zajedno sa, ukoliko je to moguće, delom zdravog tkiva. Kada je u pitanju promena na sluzokoži onda je najbolje uzeti granični preparat. Nakon uzimanja dela tkiva preparat se najčešće stavlja u formaldehid i zatim šalje patologu na histopatološki pregled. Postoji više vrsta biopsija poput : aspiracione biopsije, ubodne (punch) biopsije, incisione ,ekscisione biopsije i sentinel biopsije.

Aspiraciona biopsija je postupak kojim se putem vakuma i uz pomoć 5ml šprica i igle od 22G ubodom i pokretima napred-nazad aspirira deo tkiva koji se potom direktno razmazuje na mikroskopsku pločicu, boji i posmatra pod mikroskopom. Ova metoda se široko primenjuje kod uvećanih limfnih čvorova, solidnih tumora na vratu i tumora pljuvačnih žlezda. Što se tiče malignih tumora epitela usne duplje, njena primena je ograničena na limfne čvorove vrata na koje se sumnja da su metastatski izmenjeni. Egzaktnost ove dijagnostičke metode međutim, ne samo da zavisi od tehnike i preciznosti uzimanja uzorka već i od iskustva i znanja patologa-citologa.

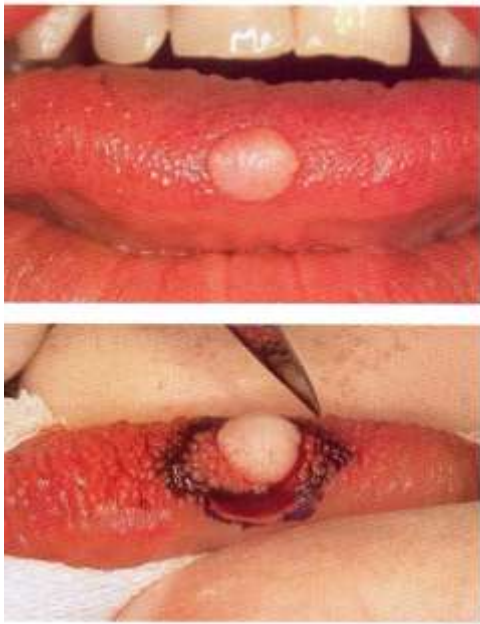
Punch biopsija je metod uzimanja uzorka cilindričnim nožem promera 2 ili 4mm, kada se kružnim pokretima uzima deo tkiva oblika cilindra. Ova metoda je lak za izvođenje i može se dobiti dovoljna količina tkiva za preciznu histopatološku dijagnozu.



### **Punch biopsija**

Incizionna biopsija podrazumeva uzimanje dela tumora najčešće na granici sa zdravim tkivom uz pomoć hirurškog noža ili makaza. Gotovo uvek kada je to moguće uzima se i deo zdravog tkiva radi procene dubine i tipa invazije tumora, prodora u krvne sudove i lokalnog imunološkog odgovora okolnog tkiva. Ova procedura se uvek izvodi u lokalnoj anesteziji, osim ukoliko je tumor teško dostupan kao što je to u zadnjoj trećini jezika ili na nepčanim lukovima, kada se mora uraditi u nekoj od opštih anestezija. Uzeti primerak se na uobičajen način u form-aldehidu šalje histopatološkoj laboratoriji.

Ekscizionna biopsija se primenjuje samo kada su promene dovoljno male (< 1cm), odnosno kada bi se incizionom biopsijom narušila forma promene tako da se kasnije pri definitivnom lečenju-eksciziji, ne bi mogle sa sigurnošću raspoznati granice promene. Kod ekscizionne biopsije se mora voditi računa o tome da se promena ekscidira sa dovoljnom zonom radikalnosti kako bi se u takvim slučajevima hirurško lečenje završavalo ovom procedurom! Samo u slučaju da histopatološki rezultat ukazuje na sumnju u radikalnost ove procedure indikovana je ponovna ekscizija sa znatno širim granicama.



### Eksciziona biopsija

Sentinel biopsija je novija metoda biopsije koja se u dijagnostici oralnih karcinoma primenjuje poslednjih petnaestak godina. Ovom se metodom određuje limfni čvor čuvar (sentinel engl.), tj limfni čvor na vratu koji je u prvoj liniji odbrane i koji je najčešće zahvaćen metastaziranjem oralnog karcinoma. Metod biopsije sentinel čvora je sredinom devedesetih godina prošlog veka preuzet iz onkološke hirurgije dojke i nema razlike u izvodjenju. Proces izvodjenja se zasniva na limfnoj drenaži iz predela usne duplje u regionalne limfne čvorove vrata, koja omogućuje praćenje eventualnog širenja tumora iz predela primarnog tumora ka limfnom sistemu i udaljenim organima.

Ovo se postiže ubrizgavanjem metilenskog plavila ili radionuklida tehnecijum 99 u okolinu primarnog tumora i praćenja nakupljanja istog u limfnim čvorovima vrata. Ubrizgavanje radionuklida ima prednost time što se gama scintilacionom sondom može uočiti nakupljanje istog, te se manjom incizijom može ukloniti zahvaćeni limfni čvor na vratu. Nasuprot ovom, primena metilenskog plavila se bazira na prebojavanju metastaziranjem zahvaćenog limfnog čvora i u ovom slučaju se mora uraditi široka incizija na vratu, jer se bez hirurške eksploracije struktura vrata vizuelno ne može uočiti prebojenost limfnih čvorova zahvaćenih metastaziranjem. Nakon ekstirpacije zahvaćenog limfnog čvora isti se šalje na ex tempore biopsiju i po dobijenom nalazu odlučuje se o daljim koracima u hirurškom lečenju malignog tumora epitela usne duplje.

Ex tempore biopsija se radi u toku same hirurške intervencije, kada se uzima deo tkiva, bilo graničnog preparata tumora, bilo sumnjivog limfnog čvora koji se zatim šalje u histopatološku laboratoriju, gde se preparat posebnom tehnikom zamrzava, seče i boji, te potom posmatra pod mikroskopom. Na ovaj način se može dobiti informacija o prisustvu ćelija malignog tumora u preparatu, ali se vrlo često ne može odrediti sa apsolutnom tačnošću tip malignog tumora.

## Laboratorijski testovi

### Biohemijska ispitivanja

Uloga biohemijskih ispitivanja, pogotovu u ranoj fazi, nije presudna, jer nema specifičnih promena u sastavu krvi koje bi indikovale postojanje carcinoma oralne sluzokože. U kasnijoj fazi bolesti, kada dodje do metastaziranja u udaljene organe kao što je jetra, koštani system i sl., povećavaju se nivoi enzima u krvi, kao što su alkalna fosfataza, AST, ALT, nivo bilirubina, kreatinina i uree.

### Imunološka ispitivanja

Imunohistohemijska bojenja preparata različitih tumora fiksiranih u form-aldehidu i parafinskim kalupima se danas veoma široko primenjuju. Većina histopatologa koristi imunohistohemijska bojenja radi potvrđivanja određenih tipova tumorskih ćelija i dijagnozu metastatskih tumora nepoznatog porekla. Osim toga određivanjem pojedinih proteinskih biomarkera moguće je predvideti perspektivu odnosno odrediti prognozu bolesti.

U dijagnostici se pre svega koriste fluoroforna-imunofluorescentna antitela kao i enzimska antitela-imunoperoksidaze kako bi se identifikovali tipovi proteina i molekula u tumorskim ćelijama. Metod imunoperoksidaze (jednostavna kombinacija antigen-antitelo i redje dvostruka antitelo-antigen) se široko koristi radi izdvajanja dodatnih informacija koje se ne mogu dobiti metodom hematoksilin-eozin bojenja i posmatranja pod svetlosnim, odnosno elektronskim mikroskopom. Prednost je u tome što se molekuli mogu odrediti in-situ u ćelijama. Imunohistohemijom se može utvrditi tip i podtip tumorskih ćelija, a moguće je i odrediti poreklo tumorskih ćelija kod metastatskih tumora iz nepoznatog primarnog žarišta.

Osim dijagnostičkih vrednosti imunohistohemijskih bojenja, postojanje ćelijskih biomarkera koji se nalaze u tkivu i na osnovu kojih se može predvideti ponašanje tumora. Ovi se ćelijski markeri nazivaju i funkcionalnim biomarkerima.

Oni se mogu klasifikovati u pet grupa u zavisnosti od njihovih bioloških funkcija :

- 1) biomarkeri ćelijskog ciklusa progresije i proliferacije;
- 2) tumor supresije i apoptoze;
- 3) biomarkeri hipoksije;
- 4) angiogeneze;
- 5) ćelijske adhezije i razgradnje matriksa.

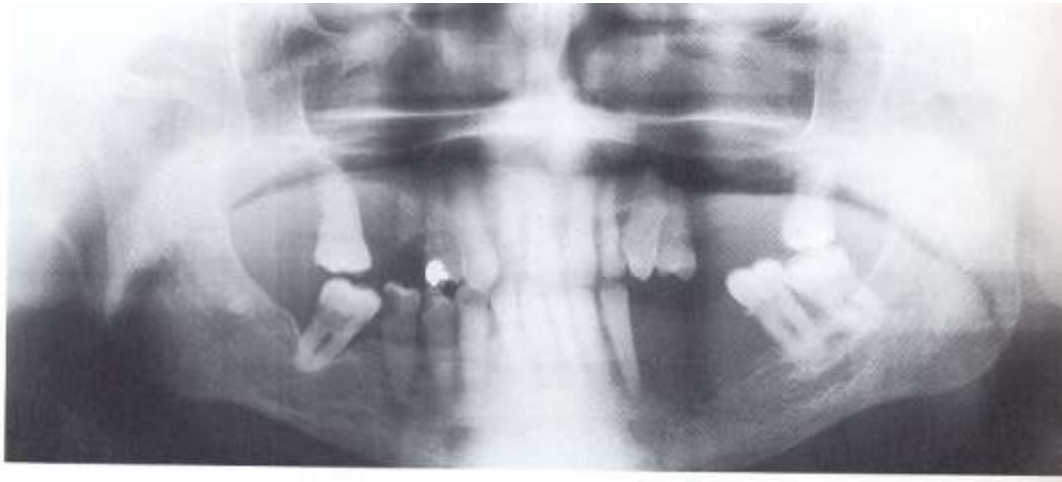
### Hematološka ispitivanja

Hematološka ispitivanja u ranoj dijagnostici oralnog karcinoma nemaju značajnu ulogu, jer se promene u krvnoj slici ne pojavljuju odmah po nastanku oralnog karcinoma. Međutim, u kasnijoj fazi kada bolest uznapreduje dolazi do promena kao što je izrazito ubrzana sedimentacija (>100), leukopenija, trombocitopenija i anemija!

### Rendgen dijagnostika

#### Ortopantomografija

Radiografska ispitivanja se u slučaju oralnog karcinoma rade kada postoji sumnja da je kost gornje ili donje vilice zahvaćena tumorom. U slučaju karcinoma sluzokože maksilarnog sinusa turom se može otkriti i slučajno pri periodičnom pregledu zuba i radiografisanju. Tada se uočava zasenčenje u maksilarnom sinusu sa znacima razaranja koštanih zidova. Ortopantomografski snimak nam može biti od velike koristi, naročito ukoliko je u digitalnoj formi, koja je daleko preciznija i daje veoma jasnu sliku koštanih struktura kompletne donje vilice, kao i gornje vilice sa maksilarnim sinusima.



Na ortopantomografskom snimku sa uočava invazivni karcinom poda usne duplje koji je infiltrirao i razorio kost tela donje vilice, u predelu zuba 4, 5, 6 sa leve strane

#### Ultrazvuk (Ehografija)

Ultrazvučna dijagnostika je u rutinskoj upotrebi više od trideset godina. Bazira se na tome što tkiva različite gustine različito absorbuju, odnosno reflektuju upućene ultrazvučne talase. Na ovaj način se može utvrditi prisustvo patoloških formacija u mekim tkivima i organima kao i njihova veličina, oblik, konzistencija odnosno sastav.

U slučaju oralnog karcinoma, dijagnostička vrednost ultrazvučnog ispitivanja se ogleda u pregledu karakteristika regionalnih limfnih čvorova na vratu. Na taj način se mogu razlikovati metastatski izmenjeni od reaktivnih limfnih čvorova. Ultrazvučni pregled primarnog tumora nije indikovano, jer bi se s obzirom na to da je tumor na površini sluzokože mogao rasejati, a informacije dobijene ovim pregledom ne bi bile potpune.

#### Kompjuterizovana tomografija

Primena kompjuterizovane tomografije je može se reći revolucionarni korak u vizuelizaciji ne samo tkivnih struktura i organa, već i patoloških promena u njima. Na ovaj način, može se tačno utvrditi lokalizacija, oblik, veličina i sastav tumorskih lezija čak i u najnepristupačnijim predelima. Do pronalaska kompjuterizovane tomografije i njenog uvodjenja u kliničku praksu to apsolutno nije bilo moguće. Danas međutim, uz pomoć multislajsne kompjuterizovane tomografije, ne samo da možemo dobiti jasnu sliku promena u koštanim i mekim tkivima, već se može dobiti i trodimenzionalna rekonstrukcija koštanih i mekotkivnih struktura. One se čak mogu posmatrati izolovano od ostalih

organa. Jedina nepovoljnost kompjuterizovane tomografije je u tome što koristi X jonizujuće zrake, iako je doza zračenja izuzetno niska i ne može se smatrati štetnom. U dijagnostici oralnog karcinoma kompjuterizovana tomografija ima značajno mesto jer može sa velikom preciznošću prikazati kako veličinu i lokalizaciju primarne lezije, tako i odnos

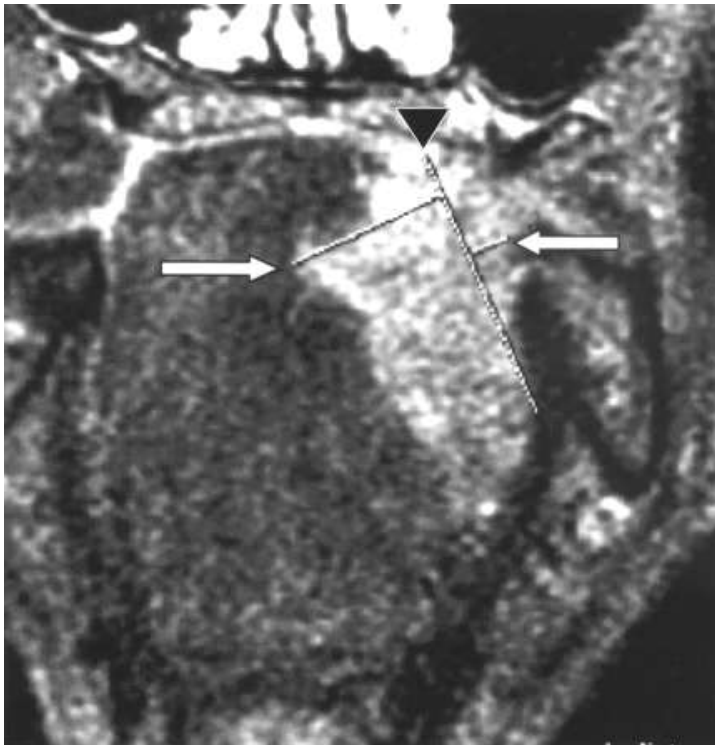
sa okolnim strukturama, što je izuzetno važno za planiranje i praćenja rezultata lečenja. Osim toga kompjuterizovana tomografija ima izuzetan značaj u dijagnostici tumora sinusnih šupljina kao i limfnih čvorova vrata i udaljenih metastaza u ostalim organima.



Sagitalni presek kompjuterizovane tomografije (CT) tumora prednje trećine jezika, koji se širi prednji segment poda usne duplje.

#### Nuklearna magnetna rezonancija (NMR)

Ova spektroskopska metoda se široko primenjuje u poslednjih dvadesetak godina i bazira se na tome da jaka magnetna polja dovode do disocijacije protona vode koji se nakon prolaska magnetnih talasa ponovo vraćaju u svoj ekvilibrijum. Reflektovanjem rezonantnih talasa dobija se slika tkiva koja u svom sastavu imaju molekule vode i razlikuju se upravo po intenzitetu talasa, odnosno koncentraciji vode. Upravo zbog toga magnetna rezonanca ne može registrovati promene u koštanom tkivu jer u njemu ima najmanje vode od svih tkiva u organizmu. U dijagnostici oralnih karcinoma NMR se vrlo često koristi, naročito za tumore jezika i limfne čvorove vrata. NMR daje preciznu sliku promena u mekim tkivima, ne emitujući jonizujuće zrake i time ne nanosi štetu lokalnim tkivima. To se smatra značajnom prednošću u odnosu na kompjuterizovanu tomografiju.

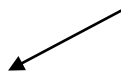
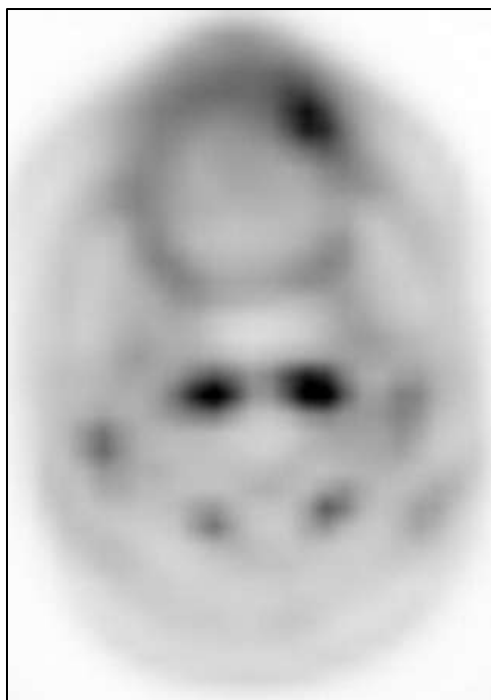


Koronarni presek nuklearne magnetne rezonance (NMR)- u delu označenom strelicama uočava se karcinom desne strane jezika sa invazijom poda usta

#### Pozitronska emisiona tomografija (PET)

Pozitronska emisiona tomografija je najnovija metoda dijagnostikovanja malignih tumora u organizmu. Bazira se na primeni radionuklida koji pri raspadanju atomskog jezgra oslobadjaju pozitrone koji se sudaraju sa elektronima iz tkiva i stvaraju se dva gama fotona. Oni se pak mogu registrovati tehnikom filtrovane projekcije, koju računar dalje formira kao longitudinalnu, transverzalnu ili pak tro-dimenzionalnu sliku tkiva i organa. Ovaj metod je naročito pogodan za dijagnostiku okultnih metastaza i pronalaženje prikrivenih primarnih tumora u organizmu.





Koronarni presek pozitronske emisije tomografije (PET) pokazuje hipermetabolički fokus na podu usta.