

Dlaždicobuněčný karcinom rtu

(Původní práce – monocentrická retrospektivní studie)

Squamous Cell Carcinoma of the Lip

(Original Article – a Monocentric Retrospective Study)

Hauer L., Hrušák D., Hostička L., Andrlé P., Jambura J., Pošta P.

Stomatologická klinika LF UK a FN, Plzeň

SOUHRN

Úvod a cíl práce: Cílem předkládané práce je charakterizovat současnou populaci pacientů se spinaliomelem rtu se zaměřením na biologické chování a prognózu těchto novotvarů a též zhodnocení výsledků jejich terapie na pracovišti autorů.

Metody: Do retrospektivní studie bylo zahrnuto 72 pacientů se 73 spinaliomy rtu, které byly diagnostikovány a léčeny v průběhu sedmi let (leden 2002 – prosinec 2008) na Stomatologické klinice LF UK a FN, Plzeň. Byly sledovány klinické i demografické parametry.

Výsledky: Průměrný věk pacientů byl $73,2 \pm 9,5$ let. Poměr mužů a žen byl 2,4:1. Dolní ret byl postižen v 68 případech (93 %), horní ret v pěti případech (7 %). Doba perzistence nádoru do vyhledání lékařského vyšetření (zjištěna u 55 pacientů) byla v průměru 7,2 měsíce. Nádor velikosti T1 byl diagnostikován v 60 případech (83 %), T2 ve 12 případech (16 %) a T4 v jednom případě (1 %). V době stanovení diagnózy nebylo u žádného pacienta zjištěno metastatické postižení v regionálních krčních lymfatických uzlinách (N0). Histologický grading byl zjištěn u 54 nádorů: G1 – 39 nádorů (72 %), G2 – 13 nádorů (24 %), G3 – dva nádory (4 %). U 15 pacientů (21 %) se spinaliomelem rtu byly histologicky verifikovány známky abrazivní cheilitidy, u jednoho pacienta vznikl nádor na podkladě orálního lichen planus. Imunodeficit byl prokázán u čtyř nemocných (6 %). U 43 pacientů byl v dokumentaci záznam o kouření cigaret, devět (21 %) z nich byli kuřáci, 34 (79 %) bylo nekuřáků. U 11 nemocných (15%) bylo zjištěno plícní postižení nemelanomovými kožními karcinomy v oblasti hlavy a krku. Všichni pacienti byli primárně léčeni chirurgicky. Doba dispenzarizace byla v průměru 48,3 měsíce (medián 44,5). Během dispenzárních kontrol byly u sedmi pacientů (10 %) zjištěny metastázy v regionálních krčních lymfatických uzlinách, v průměru 26,3 měsíce od stanovení diagnózy. Vzdálené metastázy byly zaznamenány u jednoho pacienta (1,39 %) v terminálním stadiu onemocnění. Recidiva spinaliomu byla zjištěna u pěti pacientů (7 %), v průměru po 15 měsících od chirurgické léčby. Onkologická léčba byla indikována u devíti nemocných (13 %). Pět pacientů zemřelo v souvislosti s nádorem, v průměru 15,6 měsíce od stanovení diagnózy (smrtnost 7 %). U 92 % pacientů bylo léčbou dosaženo trvajících kompletní remise maligního onemocnění (v 86 % chirurgickou monoterapií).

Závěr: V našich podmínkách je spinaliomelem rtu diagnostikován nejčastěji v prvním klinickém stadiu. Ve většině případů jde o pomalu rostoucí dobře diferencované tumory postihující dolní ret s nízkým metastatickým potenciálem do regionálních lymfatických uzlin. I když se u těchto nádorů udává relativně dobrá prognóza, mohou mít letální průběh i při malém rozsahu a nízkém grade tumoru. Je tomu tak v případě recidiv nebo metastatického uzlinového postižení, které navíc nemusí být prokazatelné v době stanovení diagnózy. U všech pacientů je proto nutná dispenzarizace. Depistáž prekanceróz a spinaliomu rtu by měla být vzhledem k dobře vyšetřitelné lokalitě úlohou lékařů všech klinických oborů provádějících fyzikální vyšetření pacienta v oblasti hlavy a krku.

Klíčová slova: *dlaždicobuněčný karcinom – spinaliomelem – ret – karcinom rtu*

SUMMARY

Aim of the study: To characterize the current population of patients with squamous cell carcinoma of the lip with focus on the biological behavior and prognosis of these tumors. To evaluate the lip cancer treatment at the department of maxillofacial surgery in Pilsen.

Methods: The retrospective study included 72 patients with 73 lip squamous cell carcinomas diagnosed and treated within seven years (January 2002 – December 2008). Clinical and demographic parameters were identified and evaluated.

Results: Patients mean age was 73.2 ± 9.5 years. Male to female ratio was 2,4:1. The lower lip was affected in 68 cases (93%), upper lip in 5 cases (7%). The persistence of a lip tumor before a medical examination (identified in 55 patients) was on average 7.2 months. T1 tumors were diagnosed in 60 cases (83%), T2 in 12 cases (16%) and T4 in one case (1%). Regional lymph node metastases were not detected at the time of diagnosis in any patient (NO). Histological grading (identified in 54 tumors) was: G1 – 39 tumors (72%), G2 – 13 tumors (24%), G3 – 2 tumors (4%). Histologically verified actinic cheilitis was observed in 15 patients (21%), in one patient the lip cancer had origin in oral lichen planus. Immunodeficiency was detected in four patients (6%). 43 patients had medical record of smoking cigarettes, nine (21%) of them were smokers, 34 (79%) were non-smokers. Synchronous or metachronous non-melanoma skin cancer of the head and neck occurred in 11 patients (15%). Primarily all patients were treated surgically. Follow-up period was on average 48.3 months (median 44.5). Seven patients (10%) developed regional lymph node metastases during the follow-up on average 26.3 months from the time of diagnosis. Distant metastasis was detected in one patient (1,39%) with the terminal stage of disease. Local recurrences were observed in five patients (7%) on average 15 months after the surgery. Oncological therapy was indicated in nine patients (13%). 5 patients died as a consequence of cancer, an average of 15.6 months from the time of diagnosis (mortality 7%). Complete remission of malignant disease was achieved in 92% of patients (in 86% of patients only by the surgery alone).

Conclusion: In the Czech Republic a squamous cell carcinoma of the lip is diagnosed most often in the 1st clinical stage. It is a slow growing, well differentiated tumor affecting the lower lip with a low metastatic potential to regional lymph nodes in most cases. Although these tumors are supposed to have a good prognosis, they may have a lethal course even in the cases of small size and well differentiated tumors because of recurrences or metastatic disease. A lymph node involvement may not be detectable at the time of diagnosis. That's why follow-up is necessary for all patients. Screening of premalignant lesions and lip squamous cell carcinomas should be a role for all physicians performing head and neck examination because of a well examinable localization.

Key words: *squamous cell carcinoma – spinalioma – lip – lip cancer*

ČESKÁ
STOMATOLOGIE
ročník 113,
2013, 2
s. 42-51

Čes. Stomat., roč. 113, 2013, č. 2, s. 42-51

ÚVOD

Nejčastějším typem zhoubných nádorů hlavy a krku jsou dlaždicobuněčné karcinomy (90 % případů). Spinaliom rtu představuje až 30 % orálních dlaždicobuněčných karcinomů a 12,5 % všech malignit v oblasti hlavy a krku [2, 3, 4, 5, 8, 12, 14, 17]. Ret je tak tradičně považován za nejčastější lokalizaci pro výskyt těchto nádorů v dutině ústní. V průběhu posledních 30 let je však v České republice zaznamenána trvale se snižující incidence těchto novotvarů. V roce 2009 byla incidence spinaliomu rtu 0,79 případů/100 000 obyvatel/1 rok, což posouvá tyto nádory až na třetí místo za spinaliomy jazyka a ústní spodiny, které mají naopak incidenci trvale vzrůstající [6]. Dlaždicobuněčný karcinom rtu tvoří 95 % všech karcinomů v této anatomické oblasti [17]. Postihuje

častěji muže, poměr muži : ženy se udává v rozmezí 3,5-6 : 1 [7, 9, 17]. Jde především o onemocnění jedinců ve věku více než 50 let s vrcholem výskytu v 7. až 8. dekádě života [7, 12]. Tyto nádory vycházejí z retní červeně, a to nejčastěji dolního rtu (80-95 % případů) (obr. 1 - 5). Horní ret (2-12 % případů) a ústní koutek (1-15 % případů) jsou postiženy podstatně menší frekvencí [12]. Svým chováním i některými rizikovými faktory se tyto nádory podobají spíše spinaliomům kožním než slizničním. Předpokládanými etiologickými faktory jsou: ultrafialové záření, abúzus tabáku ve formě kouření (cigarety, dýmka) nebo žvýkání, žvýkání betele, chronické infekce (HPV, kvasinková, herpetická), fyzikální a chemická iritace, ionizující záření a imunodeficit [8, 9]. Tyto nádory mohou vznikat *de novo* nebo méně častěji na podkladě prekancerózy (především abrazivní cheilitidy a leukoplakie). Potenciál k zakládání metastáz

ČESKÁ
STOMATOLOGIE
ročník 113,
2013, 2
s. 42-51

ve spádových regionálních lymfatických uzlinách je u retního dlaždicobuněčného karcinomu vyšší než u nádorů stejného histologického typu v kožní lokalizaci, ale nižší než u spinaliomů vycházejících ze sliznice ústní dutiny.

Důvod již zmiňovaného poklesu incidence spinaliomu rtu v České republice při současně vzrůstající incidenci ostatních spinaliomů ať už orálních, či kožních je nejasný. Cílem předkládané retrospektiv-

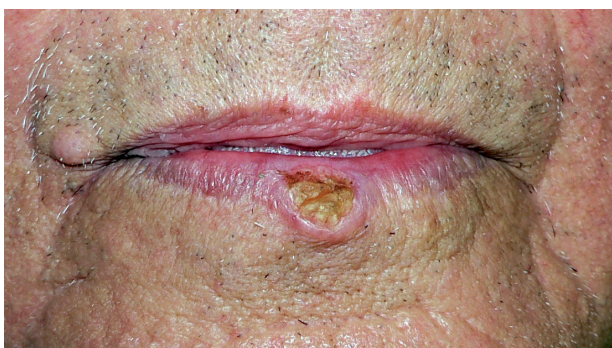
ní studie je tak charakterizovat současnou populaci pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem rtu se zaměřením na biologické chování a prognózu těchto novotvarů a též zhodnocení výsledků jejich terapie na pracovišti autorů.

MATERIÁL A METODY

Pomocí klinických informačních systémů PC DENT (CompuGroup Medical, Česká republika s.r.o., verze 3.1.1, revize:6) a WinMedicalc (Medicalc software s.r.o., Česká republika, verze 2.8.13.41, DD 502) byli vyhledáni pacienti s diagnózou dlaždicobuněčného karcinomu rtu, kteří se léčili v průběhu sedmi let (leden 2002 - prosinec 2008) na Stomatologické klinice LF UK a FN v Plzni. Bylo identifikováno 72 pacientů se 73 dlaždicobuněčnými karcinomy



Obr. 1 Spinaliom dolního rtu: rozsah Tis na podkladě abrazivní cheilitidy



Obr. 2 Spinaliom dolního rtu: rozsah T1



Obr. 3 Spinaliom dolního rtu: rozsah T2



Obr. 4 Spinaliom dolního rtu: rozsah T3



Obr. 5 Spinaliom dolního rtu: rozsah T4

rtu, přičemž byli zahrnuti jak pacienti s primárním tumorem, tak i pacienti s již přítomnou recidivou či metachronním nádorem, jejichž diagnostika a léčba spadaly do sledovaného období. Pacienti se spinaliomy horního rtu s jasně definovatelným kožním původem a nemocní s ostatními typy karcinomů rtu (bazaliom, salivární karcinomy aj.) nebyli do souboru počítáni.

Ve stanoveném souboru 72 pacientů se sledovaly tyto ukazatele: věk, pohlaví, lokalizace nádoru, doba trvání tumoru do vyhledání lékařského vyšetření (podle pacienta), velikost nádoru v době diagnózy, klinické stadium v době diagnózy podle 7. vydání TNM klasifikace, histologický grading, způsob primární chirurgické léčby, její radikalita a způsob rekonstrukce rtu, výskyt lokoregionálních a vzdálených metastáz - jejich charakteristika a způsob léčby, výskyt recidiv - jejich charakteristika a způsob léčby, onkologická léčba, smrtnost. Všichni pacienti se spinaliomem rtu jsou na našem pracovišti celoživotně dispenzarizováni. K dispenzárním kontrolám jsou zváni korespondenčně. Sledovaná doba dispenzarizace je tak časové období od stanovení diagnózy do poslední v dokumentaci zaznamenané dispenzární kontroly. Mezi rizikovými faktory se sledovaly: nádory vzniklé na podkladě prekanceróz, imunosuprese, kouření. Vliv ultrafialového záření na vznik spinaliomů rtů je obtížně sledovatelný (délka a intenzita expozice v průběhu života, navíc vliv fototypu pacienta aj.). Ultrafialové záření je však považováno za hlavní etiologický faktor, kterým se dá vysvětlit i častější lokalizace těchto nádorů na dolním rtu. Vzhledem k těmto okolnostem jsme jako nepřímý rizikový faktor sledovali výskyt synchronních či metachronních nemelanomových kožních karcinomů v oblasti hlavy a krku, odrážející míru celoživotní expozice ultrafialovému záření i celkovou predispozici pacientů ke vzniku jak těchto kožních karcinomů, tak i retních spinaliomů. Předpoklad byl, že pacienti s výskytem dlaždicobuněčného karci-

nomu rtu jsou riziková i ke vzniku nemelanomových kožních karcinomů a naopak.

VÝSLEDKY

V průběhu sedmi let, od ledna 2002 do prosince 2008, bylo na Stomatologické klinice LF UK a FN v Plzni diagnostikováno a léčeno 72 pacientů se 73 spinaliomy rtu.

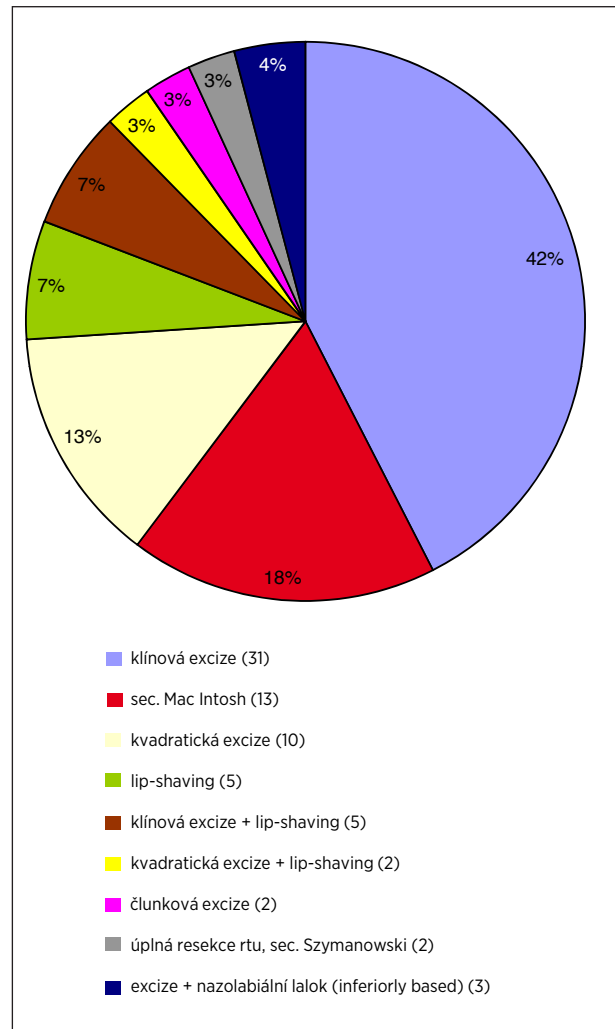
Demografické údaje

Průměrný věk pacientů byl 73,2 ± 9,5 let s věkovým rozmezím 38–92 let. Rozdělení nemocných podle věkových kategorií shrnuje tabulka 1. Podle pohlaví se jednalo o 51 (71 %) mužů a 21 (29 %) žen, poměr 2,4:1. U mužů byl nádor diagnostikován v mladším věku než u žen (v průměru muži 71,2 let, ženy 78,1 let).

ČESKÁ STOMATOLOGIE
ročník 113,
2013, 2
s. 42–51

Tab. 1 Rozdělení nemocných podle věkových kategorií

n	72	%
věk (let)		
30-39	1	1
40-49	0	0
50-59	4	6
60-69	19	26
70-79	28	39
80>	20	28



Graf 1 Primární chirurgická léčba pacientů se spinaliomem rtu

Lokalizace nádoru

Dolní ret byl postižen v 68 případech (93 %), na horním rtu byl nádor lokalizován jen v pěti případech (7 %), jedna pacientka měla metachronní postižení horního i dolního rtu.

**Doba trvání nádoru
do vyhledání lékařského vyšetření**

Byla zjištěna jen u 55 pacientů a byla v rozmezí tří týdnů až čtyř let, v průměru 7,2 měsíce (medián tři měsíce).

Rizikové a etiologické faktory

U 11 nemocných (15 %) bylo histologicky prokázáno plictní postižení nemelanomovými kožními karcinomy v oblasti hlavy a krku (spinaliom, bazaliom). Ve dvou případech šlo o nádory synchronní, v devíti případech o nádory metachronní. U čtyř pacientů bylo nádorové postižení dokonce mnohočetné. U 15 pacientů (21 %) se spinaliomech rtu byly histologicky verifikovány známky abrazivní cheilitidy (dysplazie, hyperkeratóza, akantóza, solární elastóza aj.). U jednoho pacienta vznikl nádor na podkladě orálního

lichen planus po 12 letech dispenzarizace na našem pracovišti pro toto onemocnění. U čtyř pacientů (6 %) byl prokázán imunodeficit, z toho ve třech případech šlo o iatrogenní imunodepresi (jedenkrát po transplantaci srdce, dvakrát po transplantaci ledviny) a jeden pacient byl léčený pro mnohočetný myelom. Údaj o abúzu tabáku ve formě kouření cigaret byl v dokumentaci zaznamenán jen u 43 pacientů, devět (21 %) z nich byli kuřáci v době diagnózy nebo v posledních 10 letech, 34 (79 %) bylo nekuřáků.

Staging, grading

Nádor velikosti T1 byl diagnostikován v 60 případech (83 %), T2 ve 12 případech (16 %), T3 nebyl diagnostikován a v jednom případě (1 %) šlo o nádor velikosti T4. U dvou nemocných bylo přítomno vícečetné nádorové postižení dolního rtu, a to T2(2) a T1(2). Vždy bylo do statistiky započítáno pouze jako jeden případ spinaliomu rtu. V době stanovení diagnózy nebylo u žádného pacienta zjištěno metastatické postižení v regionálních krčních lymfatických uzlinách (N0), tzn. že klinické stadium onemocnění odpovídalo velikosti T: první stadium v 60 případech (83 %), druhé stadium ve 12 případech (16 %), třetí stadium nebylo zaznamenáno a čtvrté stadium

Tab. 2 Charakteristika pacientů s metastatickým postižením lymfatických uzlin krku

Pohlaví/ věk v době DG tumoru (roky)	Lokalizace tumoru / T / grade	Radikalita excize	N (lokalizace)/ grade	Doba od excize tumoru do DG N+ (měsíce)	Léčba a další vývoj onemocnění
žena/75	dolní ret T1 G1	ano	N2c (lb)/G1	17	suprahyoidní disekce + adjuvantní RT, KR ZN
muž/67	dolní ret T1 G1	ano	N1 (lb)/G3	34	suprahyoidní disekce + adjuvantní RT, KR ZN
muž/71	dolní ret T1 G1	ano	N2b (lb)/G2	11	inoperabilní, RT, patologická zlomenina mandibuly, progresse tumoru krku, paliativní CHT, exitus letalis po 34 měsících od DG spinaliomu rtu
žena/86	dolní ret T1 G2	ano	N2a (la)/Gx	3	inoperabilní, paliativní RT, progresse, exitus letalis po 8 měsících od DG spinaliomu rtu
muž/56	dolní ret T2 G1	ano	N2b (lb)/G2	5	suprahyoidní disekce + adjuvantní RT, KR ZN
žena/85	dolní ret T1 Gx	ano	N2c (l a+b bilat.)/Gx	6	inoperabilní, RT, progresse, exitus letalis po 14 měsících od DG spinaliomu rtu
muž/74	dolní ret T2 G1	ano	N2b (lb)/ G2	108	inoperabilní, probíhající RT

RT – radioterapie, CHT – chemoterapie, KR ZN – kompletní remise zhoubného novotvaru, DG – diagnóza, bilat. – bilaterálně, TNM klasifikace 7. vydání, N lokalizace – podle Klasifikace a terminologie krčních disekcí [11].

v jednom případě (1 %). Histologický grading byl pathology uveden jen u 54 nádorů. Ve 39 případech (72 %) se jednalo o dobře diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom (G1), ve 13 případech (24 %) o středně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom (G2) a dva nádory (4 %) byly špatně diferencovaným dlaždicobuněčným karcinomem (G3).

Primární léčba

Všichni pacienti (100 %) byli léčeni chirurgicky. Způsob chirurgické léčby a následné rekonstrukce rtu shrnuje graf 1. Tři výkony byly provedeny v celkové anestezii (dvě úplné resekce dolního rtu, jedna kvadratická excize dolního rtu), všechny ostatní výkony byly provedeny v anestezii lokální. Ve dvou případech (úplná resekce dolního rtu, kvadratická excize dolního rtu) byl výkon neradikální (histologicky zjištěná pozitivita resekčních okrajů). Vzhledem k věku těchto pacientů a jejich komorbiditám bylo po onkologickém konziliu rozhodnuto o dalším postupu ve smyslu observace (viz dále). Chirurgická léčba v monoterapii vedla v 86 % případů k dlouhodobé trvalé kompletní remisi zhoubného novotvaru.

Dispenzarizace

Doba dispenzarizace byla v rozmezí 1-120 měsíců, v průměru 48,31 měsíce (medián 44,5 měsíce). Krátkodobé dispenzarizace byly způsobeny non-compliance pacientů nebo jejich úmrtím vzhledem k vysokému věku nebo komorbiditám.

Metastatické postižení

Během dispenzárních kontrol byly u sedmi pacientů (10 %) zjištěny metastázy v regionálních krčních lymfatických uzlinách, v průměru 26,3 měsíce od stanovení diagnózy (tab. 2). Všechny metastázy byly zaznamenány v uzlinách submandibulárních nebo submentálních. Vzdálené metastázy byly diagnostikovány jen u jednoho pacienta (1,39 %) v terminálním stadiu onemocnění, a to v břišní stěně. Jednalo se o imunodeficientního nemocného, který se léčil pro mnohočetný myelom (tab. 3). Uzlinové postižení u něj nebylo klinicky zjištěno.

Recidivy, metachronní nádory

V osmi případech byl spinaliom rtu diagnostikován ve sledovaném období již recidivou nebo metachronním nádorem, který se vyskytl v rozmezí 8 měsíců až 15 let od primární terapie (8, 9, 11, 29, 120, 144, 168 a 180 měsíců). Čtyři z těchto pacientů byli léčeni v předešlém období jen chirurgicky, tři pacienti kombinací chirurgického výkonu s adjuvantní radioterapií a jeden pacient podstoupil pouze léčbu zářením.

Recidiva nádoru po chirurgických výkonech provedených ve sledovaném období byla zjištěna během dispenzarizace u pěti pacientů (7 %), v průměru po 15 měsících od chirurgické léčby (jedenkrát zaznamenána recidiva dvojnásobná) (tab. 3). U dvou těchto pacientů nebyl primární chirurgický výkon radikální, u dalších dvou nemocných byla sice excize nádoru radikální, ale v okolí tumoru byly zjištěny

Tab. 3 Charakteristika pacientů s recidivou dlaždicobuněčného karcinomu rtu

Pohlaví/ věk v době DG tumoru (roky)	Primární tumor - lokalizace / T /grade	Radikalita excize	Doba od excize tumoru do vzniku recidivy	Recidiva - T /grade	Léčba a další vývoj onemocnění
muž/38	dolní ret T1(2) Gx	ano	17 měsíců	T1 G1	klínová excize
		ano	26 měsíců od excize 1. recidivy	T2 G2	lip shaving + klínová excize, KR ZN
muž/64 (MM)	dolní ret T2 G2	ano	5 týdnů	T2 Gx	kvadratická excize - neradikální, adjuvantní RT, vzdálená metastáza, exitus letalis po 6 měsících od DG spinaliomu rtu
muž /70	dolní ret T4 G3	ne	4 měsíce	T4 Gx	inoperabilní, RT, KR ZN
muž/84	dolní ret - již recidiva T2 G1	ne	15 měsíců	T4 G1	excize + segmentální resekce mandibuly, exitus letalis po 16 měsících od DG spinaliomu rtu
muž/68	dolní ret T1 G1	ano	38 měsíců	T1 G1	klínová excize, KR ZN

DG - diagnóza, RT - radioterapie, KR ZN - kompletní remise zhoubného novotvaru, MM - mnohočetný myelom

histologické známky abrazivní cheilitidy. Tyto patologické změny, které lze předpokládat i ve zbývající neexcidované retní červeni, se pravděpodobně podílely i na recidivě nádoru.

U čtyř pacientů bylo na recidivu vysloveno podezření, a to po 3, 15, 20 a 34 měsících od chirurgické terapie. U dvou z nich byl následně proveden lipshaving a u zbývajících dvou klínová excize, vše s histologickým nálezem nepotvrzujícím recidivu spinaliomu, ale odpovídajícím klinické diagnóze abrazivní cheilitidy.

Onkologická léčba

Radioterapie byla indikována u devíti pacientů (13 %), a to v sedmi případech při léčbě uzlinového postižení (z toho třikrát jako adjuvantní) a dále ve dvou případech při terapii recidiv (z toho jednou jako adjuvantní). Jeden pacient s metastatickým uzlinovým postižením podstoupil navíc pro progresi nádoru krku po radioterapii paliativní chemoterapii (jedna série karboplatina + fluorouracil, pět sérií cysplatina + fluorouracil, osm sérií docetaxel, dvě série metotrexát)(tab. 2, tab. 3).

Výsledky léčby, smrtnost

V souvislosti se spinaliomem rtu zemřelo pět pacientů, v průměru 15,6 měsíce od stanovení diagnózy spinaliomu rtu (po 6, 8, 14, 16 a 34 měsících). Jednalo se o pacienty buď s uzlinovým postižením, nebo recidivou nádoru. V době diagnózy těchto patologických jevů bylo při restage u čtyř pacientů diagnostikováno čtvrté a u jednoho pacienta druhé stadium onemocnění. Na úmrtí měl vliv i vysoký věk nemocných a v jednom případě se významně podílelo nebo bylo dokonce hlavní příčinou onemocnění mnohočetným myelomem. Smrtnost ve sledovaném souboru tak byla 7 %. U 92 % pacientů se léčbou dosáhlo dlouhodobé trvající kompletní remise zhoubného novotvaru, u jednoho pacienta (1 %) toho času probíhá léčba zářením pro inoperabilní uzlinové postižení.

DISKUSE

Podle našich znalostí je předkládaná práce dosud nejkompexnější publikovanou studií na toto téma v české odborné literatuře, neboť většina publikovaných studií se zabývá celkově orálními/ orofaryngeálními spinaliomy nebo malignitami orofaciální oblasti obecně. Z recentních prací Neumannová popisuje 132 pacientů s primárním spinaliomem dolního rtu v rozmezí let 1997–2007 a Nováková a kol. pak 47 pří-

padů tohoto nádoru, taktéž v lokalizaci dolního rtu, za období let 1988–2008 [9, 10]. Incidence těchto nádorů v České republice v letech 1977–2009 (1,45/100 000 obyvatel) byla nejvyšší v Jihočeském kraji (2,90), poté následoval kraj Vysočina (2,14) a Plzeňský kraj (2,07), který je společně s krajem Karlovarským (1,45) spádovou oblastí pro Stomatologickou kliniku LF UK a FN v Plzni [6]. Již zmiňovaný trend poklesu incidence dlaždícobuněčného karcinomu rtu v České republice jsme na našem pracovišti nezaznamenali (ani při srovnání se staršími studiemi). Podle práce Andrlého a kol. bylo na Stomatologické klinice v Plzni v časovém období let 1961–1965 léčeno 47 pacientů se spinaliomem dolního rtu (v průměru 9,4 případů/rok), podle práce Šípkové a kol. 239 nádorů dolního rtu a 25 rtu horního za časové období let 1965–1979, ovšem bez udaného rozlišení na spinaliomy a bazaliomy (v průměru 17,6 případů/rok) [1, 16]. Podle námi předkládané studie jsme v průměru ošetřili 10,4 spinaliomů rtu ročně. Je samozřejmě nutné si uvědomit, že zdaleka ne všichni pacienti z naší spádové oblasti jsou zde pro toto onemocnění léčeni. Diagnostikou a chirurgickou léčbou spinaliomu rtu se zabývají i obory dermatologie, plastická chirurgie a otorinolaryngologie.

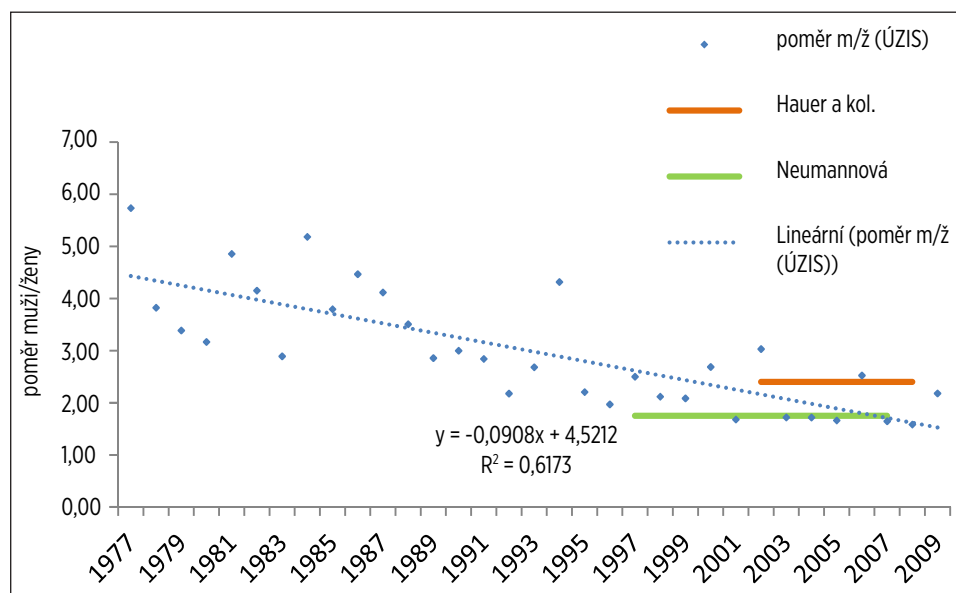
Zjištěné klinické i demografické ukazatele jsou až na níže zmíněné výjimky srovnatelné s publikovanými pracemi v české [1, 9] i zahraniční odborné literatuře [6, 7, 13, 15] i přes to, že evropské práce na toto téma pocházejí většinou z oblasti jižní Evropy, kde jsou přece jen odlišné klimatické podmínky. Oproti zahraničním a starším českým studiím jsme zaznamenali vyšší podíl žen mezi nemocnými z našeho souboru (m:ž = 2,4:1). Proti celostátním datům o incidenci karcinomu rtu ve stejném období 2002–2008 [6] je však tento poměr (m:ž) vyšší, tedy podíl žen ve sledovaném souboru byl nižší. V práci Neumannové [9] byl podíl m:ž (1,75:1) nižší než celostátní průměr, podíl žen v tomto souboru byl tedy vyšší (graf 2). V České republice se v posledních letech obecně zjišťuje trend zvyšování incidence orálních spinaliomů u žen [10]. Zcela odlišné byly v našem souboru údaje o abúzu cigaret (i když nebyly zaznamenány u všech nemocných), kdy převažovali nekuřáci. I v případě, že by všichni pacienti s chybějícími anamnestickými údaji byli kuřáci, byl by poměr kuřáků a nekuřáků přibližně 1:1, což neodpovídá zahraničním studiím, kde se tento poměr pohybuje v rozmezí 3–4:1 [7, 15]. Gutiérrez-Pascual a kol. udávají ve své práci výskyt kožních bazaliomů u 18,3 % a spinaliomů u 9,2 % pacientů s dlaždícobuněčným karcinomem rtu, ovšem na kůži celého těla [7]. V našem souboru jsme zaznamenali 15 % nemocných s těmito nádory, a to pouze v oblasti hlavy a krku. Většina byla excidová-

na našem pracovišti. Incidenci těchto malignit u pacientů se spinaliomelem rtu však předpokládáme vyšší, neboť se jedná o retrospektivní studii, kdy v anamnéze nemusí být zaznamenána léčba těchto nádorů na jiných pracovištích. Někteří naši pacienti navíc měli v dokumentaci údaj o přítomnosti aktinických keratóz diagnostikovaných na základě klinického vyšetření. Oproti ostatním srovnávaným studiím byla jediná výrazně odlišná studie brazilských autorů Souza a kol., kteří udávají v souboru 30 nemocných nižší věk pacientů $58,8 \pm 15,57$ let, vyšší počet nádorů T3/T4 (23,3 %), vyšší počet špatně diferencovaných tumorů (23,3 %) a také častější lokalizaci na horním rtu (16,7 %). Z toho vyplývá i vyšší počet metastatického uzlinového postižení (26,7 %)[15]. Tyto údaje si vysvětlujeme odlišnými klimatickými a socioekonomickými podmínkami v oblasti, odkud tito pacienti pocházejí.

Spinaliomy rtu nejčastěji metastazují do submandibulárních a submentálních lymfatických uzlin (oblast I). Skupina horních jugulárních uzlin (oblast II) bývá postižena jen u 15 % pacientů s uzlinovými metastázami, téměř vždy současně s postižením ipsilaterálních submandibulárních uzlin [8]. Oproti spinaliomelem dolního rtu mají nádory horního rtu a ústního koutku větší tendenci k zakládání metastáz, navíc mohou metastazovat i do uzlin v oblasti příušní žlázy. U nádorů horního rtu nepřesahujících střední čáru a nádorů dolního rtu nepostihujících centrální třetinu jsou kontralaterální metastázy vzácné (dáno embryonálním vývojem rtů a jejich lymfatickou drenáží) [8]. Hlavními rizikovými faktory pro metastatické šíření spinaliomelem rtu jsou: velikost nádoru, jeho diferenciaci, hloubka invaze (více než 6 mm je spojena s vysokým rizikem) a přítomnost perineurální infiltrace [7]. V poslední době se ukazuje, že i imunohistochemické vyšetření může být přínosné v predikci rizika metastazování (claudin-1, BMPR-1A) [2, 4]. Odhaduje se, že uzlinové metastázy vznikají u 5-20 % pacientů. Okultní mikrometastázy v době diagnózy má podle odhadů přítomno 8-20 %

pacientů [7]. V průběhu dispenzarizace je maligní lymfadenopatie pozorována u 0-15 % nemocných s nádorem velikosti T1, 11-35 % nemocných s nádorem velikosti T2 a u 17-100 % pacientů s nádory velikosti T3 a T4 [7]. Vzdálené metastázy jsou prokazovány u 0,5-2 % nemocných s těmito nádory [3]. K hematogennímu rozsevu většinou dochází v případě rozsáhlých tumorů či recidiv a pokročilého lokoregionálního onemocnění. Nejčastěji jsou postiženy plíce, a to ve dvou třetinách případů [3]. V našem souboru pacientů jsme prokázali uzlinové metastázy u 8,3 % pacientů s nádorem velikosti T1 a 16,7 % pacientů s nádorem velikosti T2, všechny lokalizované v krční oblasti I. Vzdálené metastázy byly diagnostikovány u 1,39 % nemocných, obdobně jako v práci Bandyopadhyaye a kol. bez přítomnosti postižení krčních uzlin [3]. Tyto údaje jsou v souladu s ostatní odbornou literaturou.

I když má radioterapie (tele-/brachyterapie) v léčbě časných stadií (1. a 2.) spinaliomelem rtu srovnatelné výsledky s chirurgickou terapií, a je tak metodou volby, autoři upřednostňují jako primární léčbu radikální excizi těchto nádorů v plné tloušťce rtu s jeho následnou rekonstrukcí. Jde o rychlejší a levnější metodu s dobrými funkčními i estetickými výsledky, která ponechává léčbu zářením v záloze pro terapii eventuálních recidiv nebo metastatického postižení krčních uzlin. Velikost bezpečnostního chirurgického okraje je mezi odbornou veřejností stále námětem diskuse, udává se, že dostatečný je okraj 6-10 mm zdravé tkáně (v případě peroperační zmražené biopsie z resekcí okrajů dokonce jen 3 mm)



Graf 2 Poměr muži/ženy

[12]. Obecně platí, že čím je nádor větší, tím by měl být větší i bezpečnostní chirurgický okraj [8]. Je popsáno velké množství rekonstrukcí rtu po excizi nádoru s celou řadou modifikací těchto operací (např. různé druhy klínových excizi s přímou suturou, použití regionálních laloků – nazolabiální transpoziční lalok, „staircase“ technika, laloky podle Karapandzice, Abbého, Estlandera, Bernard-von Burrowa, použití vzdálených stopkatých laloků nebo volných vaskularizovaných kompozitních laloků). Druh chirurgického výkonu je ovlivněn velikostí a lokalizací tumoru, lokálními podmínkami a stavem okolních tkání, osobou operátora i zvyklostí pracoviště. Operace lip shaving je u pacientů s podezřením na invazivní spinalgliom rtu kontraindikována.

V našem souboru pacientů jsme provedli tuto operaci u pěti pacientů a u dvou dokonce jen člunkovou excizi. Ve všech těchto případech byly léze rtu považovány za prekancerózy a až histologické vyšetření prokázalo radikálně odstraněné invazivní spinalgliomy malého rozsahu. V případě nádorů velikosti T3/T4 N0 je kromě excize tumoru doporučována elektivní selektivní krční disekce v rozsahu I–III, vzhledem k vysokému procentu výskytu okultních mikrometastáz (dříve tzv. supraomohyoidní blok) [7, 8]. Tento druh blokové krční disekce se pak připouští i pro pacienty s N1 postižením. U vyššího uzlinového postižení (N2, N3) se doporučuje radikální nebo modifikovaná radikální krční disekce, v případě spinalgliomů horního rtu nebo ústního koutku někteří autoři navíc preferují i superficiální parotidektomii [7, 8]. Radioterapie je (kromě výše zmíněného) indikována v případě inoperabilních tumorů (z celkových či lokálních příčin), může nahrazovat selektivní krční disekci I–III ve stejných indikacích nebo je indikována jako adjuvantní terapie v případě N2 a N3 postižení [8]. Systémová chemoterapie se užívá jako paliativní nebo v konkomitanci s léčbou zářením. Všechny ostatní zde nezmíněné způsoby léčby jsou méně účinné nebo nedostatečně ověřené. V našem souboru byla u tří pacientů s uzlinovým postižením provedena suprahoidní krční disekce. V české odborné stomatologické literatuře se pod tímto pojmem většinou rozumí disekce v rozsahu I, maximálně I–II, což odpovídalo i rozsahu provedených výkonů. Vzhledem k výše zmíněným doporučením se jeví tyto výkony nedostatečné, nicméně společně s adjuvantní radioterapií vedly u všech pacientů ke kompletní remisi maligního onemocnění. Nelze je však považovat za standard léčby.

Recidivy spinalgliomu rtu vznikají nejčastěji v průběhu prvních dvou let od léčby. Hlavními rizikovými faktory jsou: velikost nádoru, tumorózní infiltrace resekcí okrajů a perineurální invaze [7]. Dále se

odhaduje, že až u 20 % pacientů vzniká v průběhu 10 let od terapie metachronní (tzn. sekundární primární) nádor [8]. Je tomu tak pro relativně častou přítomnost degenerativních premaligních změn retní červeně. Při nedostatečných anamnestických údajích nelze mnohdy rozhodnout, zda tumor rtu je recidivou, či nádorem metachronním. Dalším problémem je, že nelze často na základě klinického vyšetření odlišit incipientní formy spinalgliomu od jiných benigních lézí. Proto veškeré trofické defekty rtů nehojící se při adekvátní terapii během 2–3 týdnů nebo po zhojení rychle recidivující jsou indikovány k excizi [14]. V našem souboru jsme zaznamenali 17 % pacientů s anamnestickým údajem recidivy či metachronního nádoru za časové období 21 let, což je v souladu s ostatní odbornou literaturou.

Prognóza dlaždicobuněčného karcinomu rtu je nejlepší ze všech orálních spinalgliomů. Pětileté přežití je 90–95 % a 75–85 % pro první, respektive druhé klinické stadium [9]. V případě metastáz přítomných již v době diagnózy klesá pětileté přežití na 25–50 % [7, 12]. Negativní prognostické faktory jsou: velikost nádoru $\geq T2$, grade 3, perineurální invaze, lokalizace – ústní koutek a horní ret, přítomnost metastáz a věk pod 40 let [8, 14].

ZÁVĚR

I přes klesající incidenci je ret stále jednou z nejčastějších lokalizací pro výskyt orálních dlaždicobuněčných karcinomů. V našich podmínkách je toto maligní onemocnění nejčastěji diagnostikováno v prvním klinickém stadiu. Ve většině případů jde o pomalu rostoucí dobře diferencované tumory malého rozsahu postihující dolní ret s nízkým metastatickým potenciálem do regionálních lymfatických uzlin. Základem léčby je chirurgická terapie, která v monoterapii ve většině případů vede k trvalé kompletní remisi. Onkologickou léčbu samostatně nebo v kombinaci s chirurgickými výkony je lépe rezervovat především pro vyšší stadia onemocnění. Bezpodmínečně nutná je dlouhodobá dispenzarizace těchto pacientů, neboť metastatické uzlinové postižení je často klinicky prokazatelné až s určitým časovým odstupem od stanovení diagnózy a primární léčby, přičemž metastazovat mohou i dobře diferencované spinalgliomy malého rozsahu (G1, T1). Dalším důvodem pro dlouhodobou dispenzarizaci je výskyt recidiv či metachronních nádorů, který je ovlivněn především radikalitou excize primárního tumoru a dále častou přítomností degenerativních premaligních změn retní červeně. V rámci dispenzárních prohlídek by měla být vyšetřena i kůže hlavy a krku, vzhledem k relativně častému výskytu nemelanomo-

vých kožních karcinomů u těchto pacientů. I když se spinaliom rtu považuje za maligní nádor s relativně dobrou prognózou, může se i při malém rozsahu a nízkém grade tumoru jednat o letální onemocnění, a to v případě metastatického uzlinového postižení nebo recidiv. Depistáž prekanceróz a spinaliomů rtu by vzhledem k dobře vyšetřitelné lokalitě měla být úlohou nejen lékařů zabývajících se diagnostikou a léčbou těchto novotvarů, ale i lékařů všech ostatních klinických oborů, kteří provádějí fyzikální vyšetření pacienta v oblasti hlavy a krku.

LITERATURA

- Andrle, J., Hájek, F.:** Karcinomy dolního rtu ošetřené v letech 1961 až 1965 na Stomatologické klinice v Plzni. Plzeňský lékařský sborník, roč. 31, 1968, s. 115–119.
- de Aquino, A. R., de Carvalho, C. H., Nonaka, C. F., Freitas, R. D., de Souza, L. B., Pinto, L. P.:** Immunoexpression of Claudin-1 and Nm23-H1 in Metastatic and Nonmetastatic Lower Lip Squamous-cell Carcinoma. Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol., 2012 Apr 23. [Epub ahead of print].
- Bandyopadhyay, R., Nag, D., Bandyopadhyay, S. K.:** Massive scapular metastasis as a presenting feature of carcinoma of the lip. J. Cancer. Res. Ther., roč. 6, 2010, č. 3, s. 397–399.
- de Carvalho, C. H., Nonaka, C. F., de Araújo, C. R., de Souza, L. B., Pinto, L. P.:** Immunoexpression of bone morphogenetic protein-2 (BMP-2), BMP receptor type IA, and BMP receptor type II in metastatic and non-metastatic lower lip squamous cell carcinoma. J. Oral Pathol. Med., roč. 40, 2011, č. 2, s. 181–186.
- Casal, D., Carmo, L., Melancia, T., Zagalo, C., Cid, O., Rosa-Santos, J.:** Lip cancer: a 5-year review in a tertiary referral centre. J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg., roč. 63, 2010, č. 12, s. 2040–2045.
- Dušek, L., Mužík, J., Kubásek, M., Koptíková, J., Žaloudík, J., Vyzula, R.:** Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2012-8-07]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz/report.php?diag=C00&type=pdf> Verze 7.0 [2007], ISSN 1802-8861.
- Gutiérrez-Pascual, M., Vicente-Martín, F. J., Fernández-Álvarez, J. G., Martín-López, R., Pinedo-Moraleda, F., López-Estebanz, J. L.:** Squamous cell carcinoma of the lip. A retrospective study of 146 patients. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 2011 doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04227.x.
- Miloro, M. (ed.):** Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery. 2 vyd. Hamilton London: BC Decker Inc, 2004, s. 659–669, ISBN 1-55009-234-0.
- Neumannová, S.:** Karcinomy dolního rtu. Sestra, roč. 21, 2011, č. 5, s. 42–43.
- Nováková, V., Slezák, R., Laco, J., Tuček, L., Ryška, A.:** Dlaždicobuněčný karcinom ústní sliznice a rtu v dokumentaci Stomatologické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové v letech 1988–2008. Prakt. zub. Lék., roč. 60, 2012, č. 2, s. 24–32.
- Robbins, K. T., Shaha, A. R., Medina, J. E., Califano, J. A., Wolf, G. T., Ferlito, A., Som, P. M., Day, T. A.:** Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society: Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., roč. 134, 2008, č. 5, s. 536–538.
- Salgarelli, A. C., Magnoni, C., Bellini, P.:** Wave technique for treatment of lower lip cancer. J. Cranio-Maxillo-Facial Surgery (2012), doi:10.1016/j.jcms.2012.02.005.
- Salgarelli, A. C., Sartorelli, F., Cangiano, A., Pagani, R., Collini, M.:** Surgical treatment of lip cancer: our experience with 106 cases. J. Oral Maxillofac. Surg., roč. 67, 2009, č. 4, s. 840–845.
- Slezák, R., Dřížhal, I.:** Atlas chorob ústní sliznice. 1. vyd. Praha: Quintessenz, 2004, 288 s., ISBN 80-903181-5-0.
- Souza, R. L., Fonseca-Fonseca, T., Oliveira-Santos, C. C., Corrêa, G. T., Santos, F. B., Cardoso, C. M., Sant' Ana-Haikal, D., Guimarães, A. L., Batista-De Paula, A. M.:** Lip squamous cell carcinoma in a Brazilian population: epidemiological study and clinicopathological associations. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal., roč. 16, 2011, č. 6, s. 757–762.
- Šípková, K., Hájek, F.:** Maligní nádory orofaciální oblasti léčené na lůžkovém oddělení. Čes. Stom., roč. 83, 1983, č. 6, s. 436–441.
- Vieira, R. A., Minicucci, E. M., Marques, M. E., Marques, S. A.:** Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. Ann. Bras. Dermatol., roč. 87, 2012, č. 1, s. 105–114.

**ČESKÁ
STOMATOLOGIE**
ročník 113,
2013, 2
s. 42–51

MUDr. Lukáš Hauer

Stomatologická klinika LF UK a FN
Oddělení ústní, čelistní a obličejové chirurgie
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail hauerl@fnplzen.cz