

Robert Šifrer¹

Določanje kirurških robov pri raku glave in vratu z endoskopijo z ozkospektralno osvetlitvijo

The Definition of Surgical Margins in Head and Neck Cancer with Narrow-band Imaging

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kirurški robovi, endoskopija z ozkopasovno osvetlitvijo, zaledeneli rez, rak glave in vratu

IZHODIŠČA. Namen članka je vrednotenje koristi endoskopije z ozkopasovno osvetlitvijo pri določanju kirurških robov pri zdravljenju raka glave in vratu. METODE. Testna skupina je vključevala bolnike, pri katerih smo določili kirurške robove z endoskopijo z ozkopasovno osvetlitvijo, medtem ko je kontrolna skupina vključevala bolnike, pri katerih smo robove določili na standarden način. Vsem bolnikom smo odstranili tumor in površinske kirurške robove analizirali z zaledenelimi rezi. Skupini smo statistično primerjali glede na delež začetnih radikalnih resekcij in delež histološko negativnih kirurških robov. REZULTATI. Deleža začetnih radikalnih resekcij v testni in kontrolni skupini sta bila 88,9 % in 70,9 % ($p = 0,047$), deleža histološko negativnih kirurških robov pa 95,9 % in 88,4 % ($p = 0,017$). RAZPRAVA. Endoskopija z ozkopasovno osvetlitvijo boljše razkrije mikroskopsko razširitev tumorja, kar bi lahko učinkovito uporabili za boljše načrtovanje površinskih robov in za doseganje višje stopnje začetnih radikalnih resekcij.

ABSTRACT

KEY WORDS: surgical margins, narrow-band-imaging, frozen section, head-and-neck cancer

BACKGROUND. The aim of this study was to evaluate the diagnostic gain of Narrow-band imaging in the definition of surgical margins in the treatment of head-and-neck cancer. METHODS. The study group included patients subjected to the intraoperative definition of margins by Narrow-band-imaging whereas the control group included patients that had undergone the standard definition of margins. All patients underwent resection of the tumour and frozen section analysis of superficial margins. The rate of initial radical resection and the ratio of histologically negative margins for both groups were statistically compared. RESULTS. The rate of initial radical resection in the test and in the control group were 88.9% and 70.9% ($p = 0.047$) and the ratio of histologically negative margins were 95.9% and 88.4% ($p = 0.017$), respectively. DISCUSSION. Narrow-band imaging better reveals a microscopic extension of the tumour which could be used to better define superficial margins and to achieve a higher rate of initial radical resections.

¹ Doc. dr. Robert Šifrer, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Zaloška 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; robert.sifrer@kclj.si

IZHODIŠČA

Kirurški rob (KR) je rezna ploskev v tkivu na tistem mestu, kjer kirurški inštrument, s katerim kirurg odstranjuje tumor, pride v stik z bolnikom (1). Pri tem nastaneta dve rezni ploskvi in obe lahko štejemo za KR. Prva rezna ploskev oziroma prvi KR nastane na strani tumorja, druga rezna ploskev oz. drugi KR pa na strani tkivne vrzeli. Kateri KR je za korenitost izreza pomembnejši, v literaturi še ni določeno – 76 % kirurgov priznava KR na strani vrzeli, 14 % na strani tumorja, 10 % pa obe možnosti (2). V tem prispevku za KR upoštevamo rezno ploskev na strani vrzeli.

KR je eden najpomembnejših prognoističnih dejavnikov pri kirurgiji raka glave in vratu (RGV), nanj s svojim delom med operacijo (OP) vpliva kirurg (3). Pozitivni KR je definiran s prisotnostjo karcinoma (*in situ*, invazivnega) v KR (4). Negativni KR je določen z razdaljo karcinoma od rezne ploskve oz. KR, ki mora biti vsaj 5 mm, obstajajo pa tudi druge dimenzije in načini za določanje negativnih KR (4, 5).

Način določanja negativnih KR z razdaljo 5 mm je možen le, če operater patologu v analizo pošlje celoten preparat. Drugi način preverjanja KR je odstranitev tankih trakov tkiva z roba vrzeli, ki jih patolog analizira z metodo zaledenelega reza. V tem primeru negativnega KR ne moremo določiti z razdaljo 5 mm, ampak velja, da je KR negativen in OP radikalna, če v teh traktih tkiva patolog ne najde rakastih celic (2). Na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani za ugotavljanje korenitosti OP uporabljamo slednji način.

Status KR nedvomno vpliva na prognozo, zato so pozitivni KR indikacija za adjuvantno konkomitantno radiokemoterapijo (6). Tveganje za lokalni recidiv pri pozitivnih KR znaša 70–100 % (7, 8), pri negativnih pa 15–25 % (7, 9). Doseg negativnih KR in s tem radikalne odstranitve tumorja je glavni cilj onkološke OP, pomem-

bno pa je tudi, da se tumor odstrani v enem kosu in ne v več. Z drugimi besedami, zaželeno je, da so KR negativni že v prvem poskusu resekcije, torej začetno negativni (ZN). Če so KR v prvem poskusu resekcije pozitivni in kirurg tkivo dodatno odstranjuje in naknadno doseže negativne KR, je vsaj na mikroskopskem nivoju incidiral skozi tumor in ga s tem odstranil v več kosih. Govorimo o začetno pozitivnih končno negativnih (ZPKN) KR. Za bolnike pomenijo ZPKN slabšo prognozo kot ZN KR (7).

Endoskopija z ozkospektralno osvetlitvijo (angl. *narrow-band imaging*, NBI) je endoskopska metoda, s katero sluznice osvetlimo z modrim in zelenim snopom svetlobe. S tem se izboljša prikaz površinskih žil, ki so že zgodaj v kancerogenezi značilno spremenjene – pri uporabi NBI žilne spremembe lažje in prej prepoznamo v primerjavi z običajno endoskopijo (z belo svetlobo). Tako lahko onkološko sumljive spremembe ugotovimo veliko prej in njihove dimenzije določimo veliko natančneje kot bi jih z belo svetlobo. V tem oziru je NBI dobro ustaljena metoda pri odkrivanju zgodnjih malignih in premalignih lezij (10).

Cilj raziskave je preveriti, ali lahko z NBI bolje definiramo mesto ekscizije RGV na sluznici in tako dosežemo več radikalnih resekcij in več negativnih kirurških robov v prvem poskusu resekcije tumorja.

METODE

V raziskavo smo vključili 100 bolnikov z RGV, z lokalizacijo tumorja, omejeno na ustno votlino, ustno žrelo, spodnje žrelo in grlo. Po zaključeni diagnostični in konzilijarni obravnavi je bolnike operiral isti operater. V kontrolni skupini, ki je vključevala 55 bolnikov, smo po opravljenem kirurškem pristopu tumor opredelili z običajnim pregledom pod belo svetlobo. Mesto ekscizije na sluznici smo določili tako, da smo upoštevali 15 mm širok rob od klinično vidnega in tipnega tumorja. V testne skupini, ki je zajemala 45 bolnikov, smo mesto eksci-

zije na sluznici ravno tako določili 15 mm vstran od kliničnega roba tumorja. Razlika od kontrolne skupine je bila v tem, da smo pri testni skupini klinični rob tumorja določili z NBI.

Po eksciziji tumorja smo pri obeh skupinah po obodu vrzeli ekscidirali tanke trakove tkiva, jih orientirali in poslali na histopatološko analizo zaledenelega reza. Seveda so bili vsi odvzeti trakovi tkiva (ne glede na skupino, ki ji je bolnik pripadal) klinično negativni. Če so bili tudi histološko negativni, so bili resnično negativni (RN), če pa so bili histološko pozitivni, smo govorili o lažno negativnih robovih (LN).

Torej, če je rezultat patohistologa govoril samo za ZN KR, smo z OP zaključili in jo označili kot radikalno v prvem poskusu – R_0 . V primeru, da je bil kateri koli KR na zaledenelem rezu pozitiven, smo dodatno ekscidirali onkraj pozitivnih KR, ponovno pošiljali robove na patohistološko analizo, dokler nismo dosegli negativnih robov. V teh primerih je šlo za ZPKN KR, OP pa smo označili kot neradikalno v prvem poskusu – R_+ .

Testno in kontrolno skupino bolnikov smo medsebojno primerjali glede deleža R_0 in števila ZP in ZPKN KR. Uporabili smo statistične teste; test χ^2 , t-test in Mann-Whitneyjev U-test.

REZULTATI

V raziskavo smo vključili 100 bolnikov. V testni skupini je bilo 36 moških (80 %) in 9 žensk (20 %), povprečna starost bolnikov je bila 61,9 leta (razpon (Ra) = 38–83 let). V kontrolni skupini je bilo 46 moških

(83,6 %) in 9 žensk (16,4 %), povprečna starost bolnikov je znašala 61,2 leta (Ra = 42–82 let). Glede lokalizacije primarnega tumorja je imelo 33 bolnikov rak ustne votline, 27 rak ustnega žrela, 22 rak grla in 18 rak spodnjega dela žrela. Histološko je šlo pri večini za invazivni ploščatocelični rak, pri 7 bolnikih je šlo za karcinom *in situ*. V zgoraj navedenih parametrih razlik med skupinama ni bilo.

Razlike so se pojavile v razsežnosti raka, saj je bilo v testni skupini več bolnikov z višjimi stadiji. Stadija T_3 in T_4 sta se v testni skupini pojavila pri 48,9 % (22/45), v kontrolni pa v 21,9 % (12/55). Podobno sta se stadija N_2 in N_3 v testni skupini pojavila v 48,9 % (22/45) in v kontrolni v 25,5 % (14/55). Razlike so bile tako pri stadiju T ($p = 0,039$) kot pri stadiju N ($p = 0,024$) statistično značilne.

Delež radikalnih resekcij v prvem poskusu je znašal v testni skupini 88,9 % (40/45), v kontrolni pa 70,9 % (39/55). Razlika je bila statistično značilna ($p = 0,047$). Delež ZN KR je bil v testni skupini 95,9 % (186/194), v kontrolni skupini pa 88,4 % (183/207). Razlike so bile tudi v tem oziru statistično značilne ($p = 0,032$). Rezultati so prikazani v tabelah 1 in 2.

RAZPRAVA

V raziskavi se je izkazalo, da smo pri bolnikih, pri katerih smo tumor in njegovo okolico opredelili in položaje ekscizije določili z NBI, dosegli višji delež začetno negativnih resekcij (R_0) kot v skupini bolnikov, ki smo jih obravnavali na tradicionalni način. Dodatno smo s pomočjo NBI dosegli višji

Tabela 1. Delež radikalnih resekcij tumorja v prvem poskusu (R_0) in v nadaljnjih poskusih (R_+) v testni in kontrolni skupini.

Začetna resekcija	Vsi bolniki	Testna skupina	Kontrolna skupina	p
R_0	79 (79 %)	40 (88,9 %)	39 (70,9 %)	0,047 ^a
R_+	21 (21 %)	5 (11,1 %)	16 (29,1 %)	

^a test χ^2

Tabela 2. Kirurški robovi (KR) v testni in kontrolni skupini, ZPKN – začetno pozitivni končno negativni kirurški robovi, ZN – začetno negativni kirurški robovi, N – skupno število, M – srednja vrednost, Mdn – mediana, Ra – razpon.

Kirurški robovi	Vsi bolniki	Testna skupina	Kontrolna skupina	p
ZPKN (lažno negativni)				0,032 ^a
N	32 (8 %)	8 (4,1 %)	24 (11,6 %)	
M	0,32	0,18	0,44	
Mdn	0	0	0	
Ra	0–3	0–3	0–3	
ZN (resnično negativni)				0,017 ^b
N	369 (92 %)	186 (95,9 %)	183 (88,4 %)	
M	3,69	4,13	3,33	
Mdn	3	4	3	
Ra	1–9	1–9	1–9	

^a Mann-Whitneyjev U-test, ^b t-test.

delež ZN KR. To lahko pojasnimo s tem, da smo v testni skupini zaradi NBI robove tumorja prikazali natančneje in posledično izrezali pri bolnikih nekaj mm tkiva več kot v kontrolni skupini.

Prednost raziskave je v tem, da je vse bolnike operiral isti operater. S tem smo se izognili razlikam v kirurški tehniki med morebitnimi različnimi operaterji, kar bi lahko vodilo v pristranskost. Naši rezultati (več radikalnih resekcij v prvem poskusu in večje število ZN KR pri določanju položaja KR z NBI) dokazujejo, da NBI omogoča boljše opredelitev razširitve tumorja po sluznici. Na ta način se tumor lahko natančneje operira in posledično se večkrat izognemo mikroskopskemu vrezu skozi tumor. Vendar pa to ne pomeni, da NBI želi nadomestiti histološko analizo, ampak je le dopolnilno orodje, s katerim lahko dosežemo več ugodnejših histoloških izvidov med OP, torej več radikalnih resekcij tumorja v prvem poskusu resekcije.

Obstaja majhno število raziskav, ki so opredeljevale korist določanja KR z NBI pri odprtih operacijah RGV.

Tirelli in sodelavci so pri 16 bolnikih z rakom ustne votline in srednjega žrela

načrtovali položaj ekscizije 15 mm onstran vidnega in tipnega roba tumorja. Po pregledu tumorja in okolice z NBI je glede na ugotovitve sumljivih žilnih vzorcev položaj ekscizije ustrezno prilagodil. To je pomenilo, da je KR postavil dlje od centra tumorja. Razdalja med starim in novim robom je znašala 11 ± 3 mm. Histološka analiza območja med robovi je pokazala visokorizično epitelijsko spremembo/displazijo v 37,5 % in rak v 62,5 % (11). Kot naša tudi Tirellijeva raziskava potrjuje uporabnost NBI pri določanju položaja KR. Posebna teža slednje je, da je histološko opredelil z NBI dokazano »sporno« sluznico.

V kasnejši raziskavi so Tirelli in sodelavci primerjali delež radikalnih resekcij karcinoma ustne votline in orofarinksa glede na določitev položaja ekscizije z NBI ali na običajen način. V skupini, kjer je načrtoval položaj ekscizije z NBI, je dosegel 73,1 % R₀, v kontrolni skupini pa 56,8 % (12).

Nekoliko drugačni so rezultati Baja in sodelavcev. Baj je določal KR z NBI in makroskopsko, pri čemer je ugotovil, da so bili NBI-robovi postavljeni v 50 % primerih dlje od tumorja, v 50 % pa bližje tumorju. Tudi delež R₀-resekcij je bil pri obeh

načinih določitve robov podoben. Zaključili so, da so najboljši rezultati pri tistih bolnikih, kjer se KR določi na oba načina hkrati (13).

Farah in sodelavci so pri 18 bolnikih z rakom ustne votline načrtovali KR na običajen način in nato z NBI. Nato so iz tumorja genetsko analizirali 3 vzorce – iz sredine tumorja, iz roba, določenega na običajni način, in iz roba, določenega z NBI. Ob genetski primerjavi so ugotovili, da na molekularnem nivoju obstaja več razlik med sredino tumorja in NBI-robom kot med sredino tumorja in običajnim robom (14).

Iz naše raziskave in nekaterih ostalih lahko vidimo, da obstaja svetla prihodnost pri načrtovanju KR z naprednimi oblikami endoskopije, kot je NBI (15, 16). Za širšo uporabo v kliniki bo treba opraviti še več raziskav na večjem številu bolnikov.

Slabosti opredeljevanja KR z NBI so podaljšan čas operacije zaradi priprave endoskopov in kamere ter ohranitve ste-

rilnosti kirurškega polja. Podoben problem je kri na operacijskem polju, ki močno zmanjšuje uporabnost NBI. Kri je treba med oceno stalno brisati, kjer je potrebno nujno dobro sodelovanje asistence. Oba problema se da rešiti oziroma omiliti z dobro usklajenostjo kirurško ekipe. NBI-tehnologija ni namenjena oceni tkiv pod sluznicami, zato se globokih robov z NBI ne da oceniti.

Kljub temu da v literaturi nekatera vprašanja o KR ostajajo nepojasnjena, lahko, sodeč po naših rezultatih, zaključimo, da NBI predstavlja diagnostično možnost, ki omogoča boljšo oceno površinskih KR pri operacijah RGV in posledično vodi v več radikalnih resekcij raka v prvem poskusu resekcije. Tako lahko ob uporabi NBI in upoštevanju položaja NBI-pozitivnih mikrovaskularnih vzorcev tumor odstranimo, tako da so rezultati histološkega preverjanja KR z zaledenelim rezom za bolnike ugodnejši.

LITERATURA

1. Hinni ML, Ferlito A, Brandwein-Gensler MS, et al. Surgical margins in head and neck cancer: A contemporary review. *Head Neck*. 2013; 35 (9): 1362 –70.
2. Meier JD, Oliver DA, Varvares MA. Surgical margin determination in head and neck oncology: current clinical practice. The results of an International American Head and Neck Society Member Survey. *Head Neck*. 2005; 27 (11): 952 –8.
3. Dillon JK, Brown CB, McDonald TM, et al. How does the close surgical margin impact recurrence and survival when treating oral squamous cell carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 73 (6): 1182 –8.
4. NCCN: Clinical Practice Guidelines in Oncology - Head and Neck Cancers [internet]. Plymouth: National Comprehensive Cancer Network; c2022 [citirano 2016, May 6]. Dosegljivo na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
5. Helliwell T, Woolgar JA. Standards and minimum datasets for reporting cancers. Minimum dataset for head and neck histopathology reports. London: The Royal College of Pathologists; 1998.
6. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*. 2005; 27 (10): 843–50.
7. Scholl P, Byers RM, Batsakis JG, et al. Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue. Prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg*. 1986; 152 (4): 354 –60.
8. Jones AS, Hanafi ZB, Nadapalan V, et al. Do positive resection margins after ablative surgery for head and neck cancer adversely affect prognosis? A study of 352 patients with recurrent carcinoma following radiotherapy treated by salvage surgery. *Br J Cancer*. 1996; 74 (1): 128 –32.
9. Bradley PJ, MacLennan K, Brakenhoff RH, et al. Status of primary surgical margins in squamous head and neck cancer: Prognostic implications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 15: 74 –81.
10. Piazza C, Cocco D, Del Bon F, et al. Narrow band imaging and high definition television in the endoscopic evaluation of upper aero-digestive tract cancer. *ACTA Otorhinolaryngol Ital*. 2011; 31: 70 –5.
11. Tirelli G, Piovesana M, Gatto A, et al. Narrow band imaging in the intra-operative definition of resection margins in oral cavity and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2015; 51 (10): 908 –13.
12. Tirelli G, Piovesana M, Gatto A, et al. Is NBI-guided resection a breakthrough for achieving adequate resection margins in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016; 125 (7): 596 –601.
13. Baj A, Fusco N, Bolzoni A, et al. A novel integrated platform for the identification of surgical margins in oral squamous cell carcinoma: Results from a prospective single-institution series. *BMC Cancer*. 2019; 19 (1): 467.
14. Farah CS, Dalley AJ, Nguyen P, et al. Improved surgical margin definition by narrow band imaging for resection of oral squamous cell carcinoma: A prospective gene expression profiling study. *Head Neck*. 2016; 38 (6): 832–9.
15. Šifrer R, Urbančič J, Strojani P, et al. The assessment of mucosal surgical margins in head and neck cancer surgery with narrow band imaging. *Laryngoscope*. 2017; 127 (7): 1577–82.
16. Šifrer R. Ocena kirurških sluzničnih robov pri operacijah raka glave in vratu z endoskopijo z ozkopasovno osvetlitvijo [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2017. p. 100.