

Metakroni karcinom larinksa – prikaz slučaja

Metachronous laryngeal cancer – a case report

Stjepan Grabovac^{1*}, Đurđica Grabovac², Zrinka Puharić², Jasna Begić³

¹Služba kirurških djelatnosti, Odjel otorinolaringologije, Opća bolnica Bjelovar, Bjelovar

²Veleučilište u Bjelovaru – stručni studij sestrinstva, Bjelovar

³Odjel patologije, Opća bolnica Bjelovar, Bjelovar

Sažetak. Cilj: Ukazati na potrebu trajnog praćenja pacijenata kod kojih je zbog karcinoma učinjena parcijalna laringektomija. **Prikaz slučaja:** Prikazali smo pacijenta koji je u vremenskom razmaku od dvadeset godina tri puta imao karcinom larinksa. 1982. godine učinjena je parcijalna laringektomija. Drugi primarni tumor nastao je na sluznici ostatka larinksa 2000. godine, kada je učinjena traheotomija i laringofisura s ekscizijom tumora. Treće javljanje tumora bilo je 2002. godine kada je učinjena retraheotomija i totalna laringektomija. U sva tri javljanja radilo se o planocelularnom karcinomu. Pacijent je od 2000. godine bio pod redovitom kontrolom, a preminuo je 2013. godine u dobi od 85 godina. **Zaključak:** Pojava planocelularnog karcinoma larinksa moguća je godinama nakon uspješnog liječenja početnog tumora. Objašnjenje nalazimo u ostatku sluznice koja je obilježena poljima kancerizacije, što čini podlogu za nastanak novih tumora.

Ključne riječi: metakroni karcinom larinksa

Abstract. Aim: To point out the need for permanent monitoring of patients with partial laryngectomy due to cancer. **Case report:** We have shown a patient who has had the laryngeal cancer three times at intervals of twenty years. In 1982, a partial laryngectomy was performed. The second primary tumour was formed on the mucosa of the rest of the larynx in 2000, when the tracheotomy and laryngofissure were performed. The third tumour incidence was in 2002, when retracheotomy and total laryngectomy were performed. In all three cases, there was the case of a planocellular carcinoma. The patient was regularly checked-up since 2000, but he passed away in 2013 at the age of 85. **Conclusion:** The appearance of the laryngeal planocellular carcinoma is possible years after the successful treatment of the primary tumour. The explanation is found in the remains of the mucosa, which is marked by the field of cancerisation, which is the basis for the incidence of new tumours.

Key words: metachronous laryngeal carcinoma

***Dopisni autor:**

Dr. sc. Stjepan Grabovac, prim. dr. med.
Opća bolnica Bjelovar, Mihanovićeva 8,
43 000 Bjelovar
e-mail: stjepan.grabovac@obbj.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Rizik recidiva karcinoma glave i vrata veći je u prve tri godine od početnog liječenja dok se period nakon toga uzima kao rizik od javljanja drugog primarnog tumora. Pojava novih tumora može biti sinkrona, kada se tumor dijagnosticira unutar 6 mjeseci od dijagnoze inicijalnog tumora, metakrona kada nastaje nakon više od 6 mjeseci od dijagnosticiranja prvog tumora ili simultana kada nastaju paralelno s inicijalnim tumorom. Smatra se da je rizik nastanka sinkronih i metakronih tumora veći kod pacijenata u ranim stadijima tumorske bolesti zbog njihovog boljeg preživljenja u odnosu na pacijente s uznapredovalim tumorima¹⁻⁶. Također se smatra da je veći rizik od javljanja drugog primarnog tumora kod ljudi mlađih od šezdeset godina te da raste 3 % na godinu kod pacijenata koji prežive neki od karcinoma glave i vrata³⁻⁶. Drugi primarni tumor treba razlikovati od lokalnog recidiva ili metastaze primarnog tumora. Incidencija drugog primarnog tumora je 7,89 % uz bolje preživljavanje pacijenta s metakronim tumorima, što potvrđuje činjenica da se opisuju javljanja nakon više godina od dijagnosticiranja primarnog tumora. Razvoj drugog primarnog tumora vrlo je važan čimbenik u određivanju preživljavanja pacijenata s karcinomom glave i vrata nakog uspješnog liječenja primarnog tumora. Pojava drugog primarnog tumora kod pacijenata s karcinomom glave i vrata navodi se kao uzrok smrti kod jedne trećine do jedne četvrtine pacijenta⁵⁻⁷. Nastajanje više sinkronih ili metakronih multiplih tumora na istom organu ili organskom sustavu objašnjava se fenomenom polja kancerizacije¹⁻². Ova hipoteza ima podlogu u činjenici izlaganja zahvaćenog organa istom kancerogenu kontinuirano kroz duže vrijeme². Genetska preosjetljivost, imunodeficijencija kao i mogući učinak liječenja primarnog tumora prvenstveno radiokemoterapijom također može imati utjecaj na promjenu sluzničkog epitela kao preduvjet nastanka polja kancerizacije⁸⁻¹³. Organski sustavi u kojima se može naći ovaj fenomen osim aerodigestivnog trakta su i genitalni, probavni kao i koža¹⁻⁵. S obzirom na lokalizaciju karcinoma na larinksu smatra se da je kod supraglotičnih karcinoma češći drugi primarni tumor nego kod glotičnog karcinoma. Ovakva hipoteza mora se uzeti s rezervom znajući

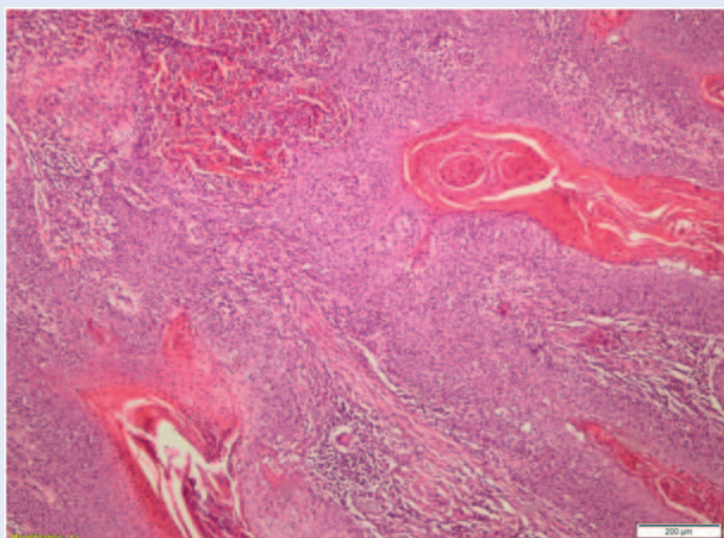
da su i metastaze kod supraglotičnih karcinoma daleko češće, tako da treba dobro razlučiti radi li se o metastazi ili drugom primarnom tumoru⁴⁻⁶. Pušenje duhana i alkohol dokazani su karcinogeni koji dovode do nepovratnih promjena sluzničkog epitela aerodigestivnog trakta koja ostaje godinama nakon prestanka djelovanja noksije koja ju je izazvala. Na osnovi te činjenice može se pretpostaviti da je unatoč uspješnom liječenju primarnog tumora moguća pojava drugog primarnog tumora, a na kojem će se dijelu i kada razviti novi

Prikazali smo slučaj pacijenta s planocelularnim karcinomom larinksa koji se tri puta pojavljivao kao novi tumor u vremenskom razdoblju od dvadeset godina. Metakrono javljanje potvrđuje teoriju prisutnosti polja kancerizacije na sluznici grkljana koja je ostala nakon inicijalnog liječenja. Na osnovi tog saznanja neophodno je stalno praćenje pacijenata kod kojih je učinjen neki od parcijalnih operacijskih zahvata na larinksu.

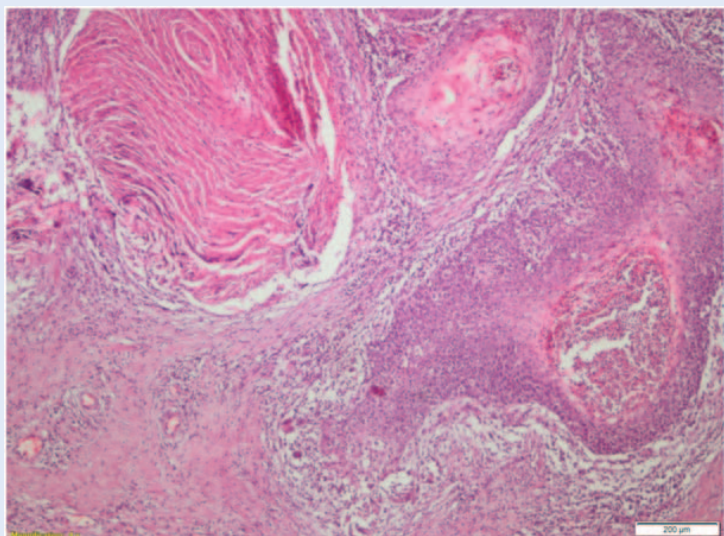
karcinom ovisi o nizu za sada nepoznatih čimbenika³⁻⁶. Kancerogen koji je djelovao dovoljno dugo promijenio je sluznicu kod genetski predisponiranih osoba, tako da unatoč prestanku njegovog djelovanja na sluznici koja je obilježena poljima kancerizacije u bilo kojem vremenskom odmaku od inicijalnog tumora može započeti nastanak novog, drugog ili čak trećeg primarnog tumora¹⁻¹³. Sva ova saznanja moraju imati za cilj trajno praćenje pacijenata kod kojih postoje organski sustavi obilježeni poljima kancerizacije kako bi se na vrijeme otkrio i pravovremeno liječio nov tumor na istom organu ili organskom sustavu. Stoga je cilj ovog rada ukazati na potrebu trajnog praćenja pacijenata kod kojih je zbog karcinoma učinjena parcijalna laringektomija.

PRIKAZ SLUČAJA

Prikazali smo slučaj muškarca kod kojeg je 1982. godine u dobi od 54 godine učinjena desnostrana parcijalna laringektomija zbog planocelularnog karcinoma. Uspješno je dekaniliran i nije postoperacijski zračen. Do operacije je pušio oko 30 cigareta dnevno više od 35 godina. Redovito je bio kontroliran desetak godina nakon operacije. 2000. godine javio se se zbog gušenja u otorino-



Slika 1. HE x 200, patohistološki nalaz drugog javljanja karcinoma. Slika pokazuje da se radi o planocelularnom karcinomu G2.



Slika 2. HE x 200, patohistološki nalaz trećeg javljanja karcinoma. Slika pokazuje da se radi o planocelularnom karcinomu G2.

laringološku ambulantu gdje je indirektnolaringoskopski utvrđena potpuna opstrukcija dišnog puta, zbog čega je učinjena hitna traheotomija u lokalnoj anesteziji. Direktna laringomikroskopija potvrdila je opstrukciju dišnog puta tumorskom tvorbom koja je polazila s lijeve strane ostatka larinksa. Patohistološki nalaz ukazivao je na tešku displaziju epitela, te je preporučena ponovna biopsija. Kliničkim i ultrazvučnim pregledom vrata nije se našlo uvećanih limfnih čvorova. Kako je laringomikroskopija bila dosta teško izvodiva, u do-

govoru s pacijentom učinili smo laringofisuru kako bismo dobili adekvatan patohistološki uzorak, a ako se utvrdi nalaz karcinoma bit će učinjena totalna laringektomija. Intraoperacijski nađen je tumor koji je zauzima cijelu lijevu glasiljku, a kako se činio dobro ograničen učinjena je široka ekscizija tumora dok je ostali dio sluznice bio normalan. Dobiveni materijal upućen je na hitnu patohistološku analizu koja je potvrdila se radi o planocelularnom karcinomu gradus 2 koji je odstranjen u cijelosti (slika 1). Na osnovi ovakvog nalaza odustali smo od totalne laringektomije. Pacijent se dobro oporavio, počeo je zatvarati kanilu, dobro je disao i gutao. Kako je imao iskustva s prvom operacijom, sam je odstranio kanilu. Predloženo zračenje nije prihvatio. Na kontrolama nismo uočili znaka recidiva sve dok u lipnju 2002. godine, gotovo dvije i pol godine iza druge operacije, ponovno nije imao problema s disanjem. Retraheotomiran je, a biopsija je potvrdila da se radi o karcinomu. Učinjena je totalna laringektomija sa selektivnom disekcijom vrata regija II-IV. Patohistološki nalaz potvrdio je da se radilo o planocelularnom karcinomu gradus 2 (slika 2). Disekcijom vrata odstranjeni limfni čvorovi bili su bez tumora. Poslijeoperacijski nije zračen. Pacijent je redovito dolazio na kontrole, a preminuo je od starosti 2013., u dobi od 85 godina, 31 godinu od pojave prvog, 13 godina od pojave drugog i 11 godina od javljanja trećeg karcinoma na larinksu.

RASPRAVA

Karcinomi glave i vrata imaju čest lokalni recidiv, veliku moć metastaziranja i sklonost javljanju drugog primarnog tumora na istom organu ili organskom sustavu godinama nakon liječenja primarnog tumora¹⁻⁵. Razvoj drugog primarnog tumora povezuje se s brojnim čimbenicima koji oštećuju sluznicu aerodigestivnog trakta, što uz genetsku predispoziciju dovodi do stvaranja polja kancerizacije kao podloge nastanka novih tumora. Pojam polja kancerizacije nastao je mikroskopskom analizom sluznice usne šupljine i ždrijela gdje se u isto vrijeme mogu naći područja normalnog epitela, displastički promijenjenog epitela, karcinoma *in situ* ili čak invazivnog karcinoma¹⁻⁸. Na osnovi toga može se zaključiti da je

cijela sluznica bila izložena djelovanju karcinogena, što je preduvjet za njeno oštećenje. Koncept polja kancerizacije potvrđuje da izvan granica tumora postoji epitel koji je histološki promjenjen te da su velika polja sluznice zahvaćena karcinogenim djelovanjem što kao rezultat ima široko polje premaligne bolesti koja dovodi do nastanka multiplih primarnih tumora. Pacijenti liječeni zbog nekog karcinoma u području glave i vrata imaju velik rizik od nastanka multiplih karcinoma na istom organu tako da postoje pacijenti s dva, tri, četiri ili više potpuno odvojenih karcinoma na istom organskom sustavu. Kombinacija dvaju primarnih tumora javlja se u 3 – 55 %, tri u 0,5 % a četiri u 0,3 % pacijenata¹⁻⁸. Pod utjecajem poznatih kancerogena u pločastom epitelu sluznice glave i vrata postoje područja sluznice s velikim brojem genskih abnormalnosti koje se izmjenjuju s područjima sluznice s genski reguliranim ciklusima, što se naziva „multistep karcinogeneza“¹²⁻¹⁵. Ovakva progresivna akumulacija genskih abnormalnosti podloga je za nastanak drugih primarnih tumora godinama nakon prestanka izlaganju karcinogenu koji je doveo do početnih promjena. Identifikacija vodećih genskih promjena objašnjava se na molekularnoj razini, kroz epidemiološke poznate rizične čimbenike (duhan, alkohol) te razne nepoznate faktore koji su kritični za poremećaj stratifikacije epitela. S otkrićem genetskih molekularnih studija postavljene su dvije teorije polja kancerizacije, monoklonska nasuprot poliklonskoj teoriji. U monoklonskoj maligne stanice migriraju od primarnog tumora i tvore mjesto razvoja potencijalnog tumora. Poliklonska teorija kaže da se mjesta sekundarnih tumora formiraju neovisno i to na jače izraženim poljima kancerizacije¹⁵⁻²². Genetska promjena u pločastom epitelu kao niti sam pojam polja kancerizacije do danas nije razjašnjen, a dokaz mutacijske progresije u tumorogenezi planocelularnog karcinoma glave i vrata pokušava se dokazati poremećajem dijelova kromosoma¹³⁻²². Nova genetska istraživanja tek će pokazati značaj kao i mogući uzrok nastanka polja kancerizacije, no dok se ne razviju pouzdani genski testovi te moguće kemoprevencije javljanja drugog primarnog tumora, najbolja opcija u liječenju bit će otkrivanje drugog primarnog tumora u ranom stadiju²²⁻²⁵. U otkrivanju drugog primar-

nog tumora kod pacijenata s uspješno liječenim inicijalnim tumorom glave i vrata vrlo su važne redovite kontrole pri čemu se u 9 – 14 % slučajeva nađe sinkroni, a u 10 – 20 % slučajeva metakroni tumor²²⁻²⁵. Ovisno o sijelu pronalaska, sekundarni tumor se u 42 – 70 % slučajeva opet nalazi u predjelu glave i vrata, 5 – 26 % ih se nalazi na plućima, a 5 – 43 % u jednjaku. Ovisno o vremenu pronalaska drugog metakronog tumora ono iznosi prosječno 31 – 43 mjeseca nakon otkrića primarnog tumora²²⁻²⁷. Činjenica o pojavi sinkronih, a poglavito metakronih tumora larinksa, potvrđuje da je sluznica larinksa jedno jedinstveno polje kancerizacije, što čini podlogu za nastanak novog tumora¹⁻¹³.

ZAKLJUČAK

Prikazali smo slučaj metakronog javljanja planocelularnog karcinoma na sluznici larinksa u vremenskom razmaku od 20 godina nakon operativnog liječenja inicijalnog tumora. Sva tri puta karcinom se javljao lokalno na laringealnoj sluznici bez regionalnih ili udaljenih metastaza i uvijek se histološki radilo o planocelularnom karcinomu. Ovakvo opetovano javljanje karcinoma na istom organu, u vremenski dugim razmacima, a bez direktnog utjecaja dokazanog karcinogena koji je djelovao do prve operacije, potvrđuje teoriju polja kancerizacije. Cijela sluznica larinksa može se smatrati jednim jedinstvenim poljem kancerizacije, a koji dio, kada i zbog čega će se aktivirati stvaranjem novog tumora za sada ostaje nepoznato. U nama dostupnoj literaturi nismo našli podatak o pojavi karcinoma na ostatku larinksa 18 godina nakon inicijalnog liječenja. Naš slučaj potvrđuje da, ako je prvi tumor bio u ranom stadiju, a pacijent u mlađoj životnoj dobi, onda postoji mogućnost razvoja drugog ili čak trećeg primarnog tumora na ostatku larinksa, unatoč dugogodišnjem direktnom prestanku djelovanja karcinogena. Uzimajući u obzir da je sluznica larinksa jedno polje kancerizacije, to čini trajni rizik pojave novog tumora. Preporučujemo trajne, doživotne kontrole kod pacijenata kod kojih je učinjen neki od parcijalnih operacijskih zahvata na larinksu.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Patrucco MS, Aramendi MV. Prognostic impact of second primary tumors in head and neck cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2016;273:1871-7.
2. Slaughter D, Southwick H, Smejkal W. Field cancerisation in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6:963-8.
3. Gran S, Dahlstrom K, Peck B, Caywood W, Li G, Wei Q et al. Incidence and pattern of second primary malignancies in patients with index oropharyngeal cancers versus index non – oropharyngeal head and neck cancers. *Cancer* 2013;119:2593-601.
4. Leon X, Martinez V, Lopez M, Garcia J, Venegas M, Esteller E. Second, third, and fourth head and neck tumors. A progressive decrease in survival. *Head Neck* 2012;34:1716-9.
5. Franco Gutierrez V, Alvarez Marcos C, Llorente J, Guervos M, Iglesias M, Tamargo L. Genetic profile of second primary tumors and recurrences in head and neck squamous cell carcinomas. *Head Neck* 2012;34:830-9.
6. Ritoe SC, Krabbe PF, Jansen MM, Festen J, Joosten FB, Kaanders JH. Screening for second primary lung cancer after treatment of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 2002;112:2002-8.
7. Morris I, Sikora A, Hayes R, Patel S, Ganly I. Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer. *Cancer Causes Control* 2011;22:671-9.
8. Geurts T, Nederlof P, Van den Brekel M, Vant Veer L, Jong D, Hart A et al. Pulmonary squamous cell carcinoma following head and neck squamous cell carcinoma: metastasis or second primary? *Clin Cancer Res* 2005;11:6608-14.
9. Yamamoto E, Shibuya H, Oshimura R, Miura M. Site specific dependency of second primary cancer in early stage head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2002;94:2007-14.
10. Graff P, Schipman B, Desandes E, Mecellem H, Toussaint B, Cortese S. Management of patients with head and neck tumors presenting at diagnosis with a synchronous second cancer at another anatomic site. *Clin Oncol* 2011;23:174-81.
11. Dulquerov N, Duquerov P. The indication of panendoscopy in the search for synchronous and metachronous head and neck cancer. *Rev Med Suisse* 2013;9:1772-4.
12. Farhadieh R, Otahal P, Taghavi K, Salardini A, Russell P, Smee R. Second primary tumors of the head and neck are not associated with adverse overall survival in oral squamous cell carcinomas. *J Cancer Sci Ther* 2011;3:30-4.
13. Dolan R, Vaughan C, Fuleihan N. Metachronous cancer prognostic factors including prior irradiation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:619-23.
14. Argiris A, Brockstein B. Competing causes of death and second primary tumors in patient with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Cl Cancer Res* 2004;10:1956-62.
15. León X, Quer M, Diez S, Orús C, López-Pousa A, Burgués J. Second neoplasm in patients with head neck cancer. *Head Neck* 1999;21:204-10.
16. Wang Z, Sturgis E, Zhang F, Lei D, Liu Z, Xu L. Genetic variants of p27 and p21 as predictors for risk of second primary malignancy in patients with index squamous cell carcinoma of head and neck. *Mol Cancer* 2012;11:17.
17. Zhang Y, Sturgis E, Huang Z, Zafareo M, Wei Q, Li G. Genetic variants of the p53 and p73 genes jointly increase risk of second primary malignancies in patients after index squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2012;118:485-92.
18. Lin K, Patel S, Chu P, Singh B. Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral malignancy and larynx. *Head Neck* 2005;27:1042-8.
19. Vaamonde P, Martin C, del Rio M, la Bella T. Second primary malignancies in patients with cancer of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:65-70.
20. Heroiu Catalouiu AD, Danciu CE, Popescu CR. Multiple cancers of the Head and Neck. *Maedica(Buchar)* 2013;8:80-5.
21. Utada M, Ohno Y, Hori M, Soda M. Incidence of multiple primary cancers and interval between first and second primary cancers. *Cancer Sci* 2014;105:890-6.
22. Akhtar J, Bhargava R, Shameem M, Singh SK, Khan NA, Hassa J et al. Second Primary Lung Cancer with Glottic Laryngeal Cancer as Index Tumor- A Case Report. *Case Rep Oncol* 2010;3:35-9.
23. Leon X, Ferlito A, Myer CM, Saffiotti U, Shaha AR, Bradley PJ. Second primary tumor in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2002;122:765-78.
24. Loh KS, Borwn DH, Baker JT, Gibert RW, Gullane PJ, Irisch JC. A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. *Head Neck* 2005;27:990-4.
25. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM. Cancer survivorship-genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:15-25.
26. Rosso S, De Angelis R, Ciccolallo L. Multiple tumours in survival estimates. *Eur J Cancer* 2009;45:1080-94.
27. Rosso S, Tarracini L, Ricceri F, Zanetti R. Multiple primary tumours: incidence estimation in the presence of competing risks. *Popul Health Metr* 2009;7:5.