

Sinkroni planocelularni karcinom grkljana i intrahepatalni kolangiokarcinom – prikaz bolesnice

Synchronous squamous cell carcinoma of the larynx and intrahepatic cholangiocarcinoma – a case report

Antonija Mišković, Ivana Pajić Matić, Karolina Veselski, Tomislav Stojadinović, Damir Sauerborn, Josip Samardžić, Ivan Vučković*

Sažetak

Postaviti dijagnozu zloćudne bolesti tijekom prvog pregleda bolesnika u hitnoj ambulanti nije jednostavno. Ako tijekom obrade proširenosti bolesti posumnjamo na inoperabilnost karcinoma, metastaziranje ili drugu zloćudnu novotvorinu, zadatak postaje još teži. Nedostatak protokola za aktivno liječenje bolesnika s dva sinkrona karcinoma udaljenih regija predstavlja veliki problem kod rijetkih bolesnika.

Bolesnica u dobi od 64 godine javila se u hitnu ambulantu zbog promuklosti i razvoja obostrane otekline na vratu. Postavili smo dijagnozu karcinoma epiglotisa s obostranim metastazama u vratu. U sklopu obrade bolesnice uočili smo neočekivanu hipovaskularnu leziju jetrenog parenhima te smo dijagnosticirali kolangiokarcinom jetre. S obzirom na dva sinkrona karcinoma, bolesnicu smo uputili multidisciplinarnom onkološkom timu koji je indicirao konkomitantnu kemoradioterapiju, a liječenje je još uvijek u tijeku.

Dva sinkrona karcinoma udaljenih regija izrazito su rijetka. Pretraživanjem baza podataka *Pubmed* i *Google Scholar* opisan je još samo jedan slučaj istovremenog karcinoma grkljana i kolangiokarcinoma u kojem nije provedeno aktivno liječenje, već samo palijativna skrb. Slučaj naše bolesnice pokazuje kako postoje terapijske opcije koje mogu produljiti život i poboljšati kvalitetu života takvih bolesnika.

Ključne riječi: planocelularni karcinom grkljana, intrahepatalni kolangiokarcinom, prikaz slučaja

Summary

Diagnosing a malignant disease during the first examination of a patient in an emergency room is very challenging. If the cancer is metastatic or inoperable; or another malignancy is suspected, the task becomes even more difficult. The lack of a protocol for the active treatment of patients with two synchronous cancers in distant regions is a major problem for rare patients.

A 64-year-old patient presented to the emergency department with hoarseness and bilateral neck swelling. We diagnosed an epiglottic carcinoma with bilateral neck metastases. As part of the cancer staging, an irregular hypovascular lesion in the liver parenchyma was observed. Diagnosis of an intrahepatic cholangiocarcinoma was set. Due to synchronous malignancies, the patient was referred to a multidisciplinary oncology team, indicating concomitant chemoradiotherapy with ongoing treatment.

*Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod, Odjel za otorinolaringologiju (Antonija Mišković, dr.med., izv.prof.prim.dr.sc. Ivana Pajić Matić, dr.med., Karolina Veselski, dr.med., Tomislav Stojadinović, dr.med., dr.sc. Damir Sauerborn, dr.med., Ivan Vučković, dr.med.); Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod, Služba za kirurške djelatnosti, Odjel za abdominalnu i torakalnu kirurgiju (doc.dr.sc. Josip Samardžić, dr.med.)

Adresa za dopisivanje / *Corresponding address:* Antonija Mišković, dr.med., Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod, Odjel za otorinolaringologiju, Andrije Štampara 42, 35 000 Slavonski Brod, Hrvatska E-mail: miskovic.antonija@gmail.com

Primljeno/Received 2022-07-17; Ispravljeno/Revised 2022-10-24; Prihvaćeno/Accepted 2022-11-24

Two synchronous carcinomas of distant regions are extremely rare. By searching the Pubmed and Google Scholar databases, only one case of synchronous laryngeal carcinoma and cholangiocarcinoma was described in the literature in which no active treatment was performed, only palliative care. This case shows that there are therapeutic options that can prolong life and improve the quality of a life in such patients.

Key words: squamous cell carcinoma of head and neck, laryngeal neoplasms, cholangiocarcinoma, liver neoplasms, case report

Med Jad 2022;52(4):307-312

Uvod

Planocelularni karcinomi glave i vrata šesti su zloćudni tumori u svijetu po učestalosti. Razvijaju se iz epitela usne šupljine, ždrijela i grkljana, pod utjecajem rizičnih čimbenika kao što su pušenje, konzumacija alkohola ili infekcija onkogenim sojevima humanog papiloma virusa (HPV), primarno HPV-16 i HPV-18, uz gensku predispoziciju¹. U rijetkim slučajevima, rizični čimbenik nije prisutan. Globalno, incidencija planocelularnog karcinoma glave i vrata je u porastu, te se očekuje da će do 2030. porasti za 30% (1,08 milijuna novih slučajeva godišnje)². Novootkrivenih karcinoma glave i vrata u Hrvatskoj je 2020. g. bilo 1.003, dok je 476 osoba preminulo, a razlika u učestalosti u odnosu na zadnjih deset godina nije zabilježena³.

Karcinom grkljana najčešći je karcinom glave i vrata koji obuhvaća 1-2% svih zloćudnih novotvorina u čovjeka, a u 95% slučajeva radi se o karcinomu pločastih stanica. Osam do deset puta češći je u muškaraca nego u žena, iako je u posljednje vrijeme broj oboljelih žena u porastu. U odnosu na nepušače, pušači imaju 10 do 20 puta veći rizik razvoja karcinoma grkljana, a pušenje i alkohol povezani su s gotovo 85% svih slučajeva ove maligne bolesti⁴. Utjecaj infekcije humanog papiloma virusa na razvoj ovog karcinoma nije dokazan⁵. Anatomski, karcinom grkljana dijeli se na karcinom glotisa koji je najčešći s 55-60% slučajeva; karcinom supraglotisa koji čini 35-40% slučajeva, dok je karcinom subglotisa najrjeđi sa svega 5% slučajeva⁴. Unatoč napretku u liječenju i razvoju moderne, tehnološki orijentirane medicine, karcinom grkljana povezan je sa značajnim morbiditetom i mortalitetom, a 5-godišnje preživljenje ovisi o sijelu i stadiju bolesti, komorbiditetima, te suradljivosti bolesnika da promijeni životne navike, tj. prestane pušiti i konzumirati alkohol. Prema J. Shahu, ukupno 5-godišnje preživljenje bolesnika s karcinomom larinksa iznosi 61%, a prema regijama ukupno preživljenje bolesnika s karcinomom supraglotisa iznosi 51%, bolesnika s karcinomom glotisa 81% i bolesnika s karcinomom subglotisa 77%⁶.

Kolangiokarcinom je maligni tumor epitelnog podrijetla koji nastaje u žučnom sustavu, a javlja se

uglavnom kod osoba starije životne dobi, oko 70. godine života. Anatomski, kolangiokarcinomi dijele se na intrahepatalne koji obuhvaćaju do 10% slučajeva i ekstrahepatalne koji se dijele na hilarne kolangiokarcinome i karcinome distalnog dijela žučovoda. Intrahepatalni kolangiokarcinom rijedak je primarni tumor jetre u Europi i Americi, gdje čini manje od 10% svih jetrenih malignih novotvorina. Incidencija je veća na Dalekom Istoku, gdje je povezan s klonorhiozom, tj. infekcijom uzrokovanom jetrenim metiljem (lat. *Clonorchissinensis*). Drugi rizični čimbenici su primarni sklerozirajući kolangitis, ulcerozni kolitis i ciroza jetre bilo kojeg uzroka. Mikroskopski, riječ je o adenokarcinomu kojega je histopatološki teško razlučiti od metastatskih adenokarcinoma, pogotovo onih koji potječu iz gušterače. Klinička slika često je nespecifična, te se bolest uglavnom otkriva u uznapredovalom stadiju. Prognoza kolangiokarcinoma je vrlo loša zbog njegovog invazivnog rasta i pojave regionalnih metastaza u limfne čvorove abdomena⁷. Jedini kurativni postupak u liječenju intrahepatalnog kolangiokarcinoma je kirurška resekcija tumora. 5-godišnje preživljenje nakon kirurške resekcije s urednim rubovima iznosi od 10 do 40%, a recidiv bolesti se bilježi u 53 do 83% bolesnika. Kod inoperabilnih karcinoma provodi se sistemska kemoterapija, radioterapija ili lokoregionalna terapija. U najvažnije lokoregionalne metode intervencijske radiologije za liječenje onkoloških bolesnika s karcinomom jetre ubrajamo radiofrekventnu ablaciju (RFA) i mikrovalnu ablaciju (MWA), konvencionalnu transarterijsku kemoembolizaciju (cTACE) i transarterijsku kemoembolizaciju česticama koje sadržavaju citostatik (DEB-TACE), transarterijsku radioembolizaciju (TARE), infuziju kemoterapije kroz hepatalnu arteriju (HAI) i perkutanu embolizaciju portalne vene (PVE). Medijan ukupnog preživljenja bolesnika kojima je provedena lokoregionalna terapija iznosi 14,5 mjeseci. Ukupno 5-godišnje preživljenje svih bolesnika s intrahepatalnim kolangiokarcinomom iznosi svega 3%⁸.

S obzirom na sve navedeno, prognoza bolesnika kod kojeg se istovremeno dijagnosticira karcinom

grkljana i kolangiokarcinom jetre vrlo je loša, a terapijske opcije uglavnom se temelje na sprječavanju daljnje progresije bolesti i poboljšanju kvalitete života. Jasni protokoli za liječenje takvih bolesnika ne postoje. Stoga, svaki prikaz slučaja otvara nove mogućnosti u adekvatnijem zbrinjavanju budućih bolesnika. Autori predstavljaju slučaj bolesnice s istovremenim planocelularnim karcinomom grkljana i intrahepatalnim kolangiokarcinomom s naglaskom na važnost detaljne dijagnostičke obrade i suradnje multidisciplinarnog onkološkog tima različitih specijalnosti.

Prikaz bolesnice

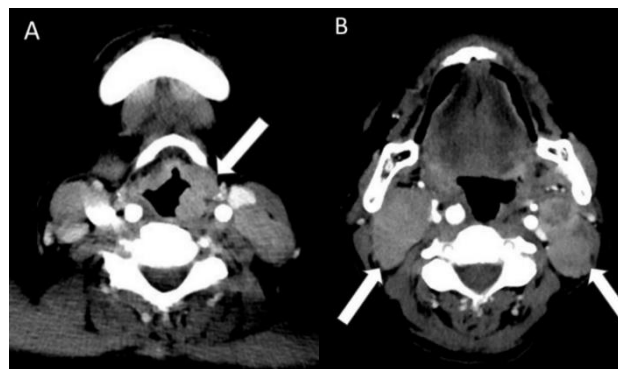
Bolesnica u dobi od 64 godine javila se u hitnu ambulantu zbog razvoja obostranih oteklina na vratu, što je primijetila unazad 3 mjeseca. Iz anamneze doznajemo da je bolesnica već više godina promukla, a u zadnjih nekoliko mjeseci joj je glas postao grublji. Navodi disanje i gutanje bez tegoba. Riječ je o bolesnici koja ne boluje od drugih bolesti i ne uzima nikakve lijekove. Nije primijetila promjene u tjelesnoj masi, 20-ak godina je pušač oko 20 cigareta dnevno, a alkohol konzumira prigodno.

U kliničkom statusu bolesnica je afebrilna, kardiopulmonalno kompenzirana i dobrog općeg stanja. Fleksibilnom endoskopijom uočena je egzofitična tvorba veličine 2 cm koja se izbočuje s epiglotisa i nadvija nad larinks. Glasnice su crvene i simetrično pomične uz hiperemiju aritenoida, intraarija i ventrikularnih nabora, dok su piriformni sinusi slobodni. Na vratu se obostrano palpira konglomerat nepomičnih, tvrdih, bezbolnih limfnih čvorova, promjera oko 5 cm. Laboratorijski nalazi pokazali su uredne vrijednosti kompletne i diferencijalne krvne slike, te urednu jetrenu i bubrežnu funkciju. Bolesnica je primljena na Odjel otorinolaringologije pod radnom dijagnozom karcinoma epiglotisa s obostranim metastazama u vratu, zbog dijagnostičke obrade i određivanja stadija tumora.

Pod kontrolom ultrazvuka učinjena je citološka punkcija čvora u regiji II, desno, veličine 3,8×3,1 cm, te citološka punkcija limfnih čvorova u regiji III, lijevo, veličine 3,3×2 cm. Mikroskopskim pregledom punktata opisane su pojedinačne maligne epitelne stanice hiperkromatskih centralno smještenih jezgara i srednje obilne bazofilne citoplazme, koje upućuju na metastazu planocelularnog karcinoma.

Na snimci kompjutorizirane tomografije (CT) s kontrastom prikazuje se infiltrativni proces supraglotisa (Slika 1A), maksimalne veličine oko 2×2×3 cm. Proces infiltrira epiglotis bilateralno i preepiglотиčno masno tkivo. Širi se u vaskule i u

kontaktu je s lijevom lingvalnom tonzilom koja se intenzivno imbira kontrastom. Proces u ventralnom dijelu seže neposredno do gornjeg ruba hioidne kosti, kaudalno infiltrira lijevi ariepiglottični nabor, te infrahioidne mišiće, prema lateralno desno infiltrira gornji dio desnog ariepiglottičnog nabora, a prema dorzalno je u kontaktu sa stražnjim zidom hipofarinksa. Područje glotisa i subglotisa djeluje bez znakova infiltracije. U regiji II, lijevo, prikazuje se paket centralno nekrotičnih limfnih čvorova veličine oko 3,8×1,7 cm u regiji III, lijevo, paket limfnih čvorova veličine oko 2,8×2 cm koji komprimiraju lijevu jugularnu venu, te se ne može isključiti infiltracija. U regiji II/III, desno, prikazuje se paket limfnih čvorova veličine 4,2×2,8 cm u kontaktu sa submandibularnom žlijezdom, a prikaz desne jugularne vene izostaje (Slika 1B).



Slika 1. CT snimka mekih tkiva vrata ukazuje na a) infiltrativni tumor supraglotisa i b) konglomerat limfnih čvorova vrata, obostrano

Figure 1 CT images of the neck showing A) supraglottic tumor and B) bilateral cervical lymphadenopathy

Izravnom laringoskopijom u općoj endotrahealnoj anesteziji prikazana je opisivana karfiolasta tumorska tvorba na laringealnoj strani epiglotisa, veličine 2 cm. Učinjena je probna biopsija i više komadića tkiva tumora je poslano na patohistološku analizu, a u nalazu je opisano tumorsko tkivo građeno od nakupina atipičnih, slabo diferenciranih pločastih epitelnih stanica, imunohistokemijski pozitivnih na PanCK, p40 i CK 5/6. Postavljena je definitivna dijagnoza planocelularnog karcinoma grkljana, po TNM klasifikaciji cT3N2c.

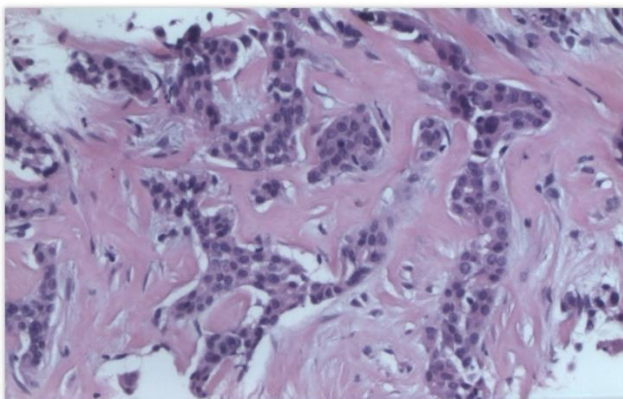
Učinjen je i CT prsnoga koša koji opisuje nekoliko suspektih promjena otvorene etiologije u plućnom parenhimu obostrano, veličine do 1,3 cm. Međutim, CT prsnog koša obuhvatio je i dio jetre, te je uočena nepravilna hipovaskularna lezija u IVb i III jetrenom segmentu, veličine oko 4,7×5 cm unutar koje se vidi

tromboza portalnog ogranka (Slika 2). Lezija je otvorene etiologije, diferencijalno dijagnostički vjerojatnije odgovara primarnom tumoru jetre, a manje vjerojatno sekundarnoj promjeni.



Slika 2. CT snimka lezije jetre
Figure 2 CT scan of the liver lesion

Slučaj je upućen na multidisciplinarni onkološki tim radi planiranja strategije liječenja. Najprije je pod kontrolom ultrazvuka učinjena core biopsija jetre iglom 14 G. Histološki je opisan tumor građen od nakupina i tračaka atipičnih epitelnih stanica pleomorfnih jezgri, srednje obilne amfofilne do eozinofilne citoplazme, između kojih se nalazi hijalizirana vezivna stroma (Slika 3).



Slika3. Mikroskopski nalaz. Adenokarcinom (hematoksilin-eozin bojilo, 200×)
Figure 3 Microscopic finding. Adenocarcinoma (hematoxylin and eosin stain, 200×)

Imunohistokemijskom analizom tumorske stanice su difuzno pozitivne na CK7, žarišno pozitivne na CK19, negativne na Hepatocyte, p40, estrogen, progesteron, CK20, CDX-2, CK5/6, TTF-1. S obzirom na morfološki izgled i imunohistokemijsku

analizu, nalaz diferencijalno-dijagnostički odgovara intrahepatnom kolangiokarcinomu, metastazi karcinoma dojke, adenokarcinoma želuca ili adenokarcinoma gušterače. Gastroskopija je pokazala tek blagi oblik gastritisa, a mamografija urednu strukturu dojki te je postavljena definitivna dijagnoza intrahepatalnog karcinoma žučnih vodova.

Kao metodu liječenja onkolog indicira konkomitantnu kemoradioterapiju. Provedena su tri ciklusa kemoterapije po protokolu cisplatine i 5-fluorouracila u našoj ustanovi, što je bolesnica dobro podnijela. Potom je bolesnica upućena u tercijarni centar zbog perkutane mikrovalne ablacije (MWA) tumora jetre. Pod kontrolom CT-a je interkostalnim pristupom uvedena iglena elektroda duljine 15 cm, 14G, na granici II, III i IV segmenta jetre. Učinjena je termalna ablacija lezije energijom 80 W kroz 11 minuta na 3 lokacije u leziji. U drugom tercijarnom centru je učinjena radioterapija u područje glave i vrata VMAT tehnikom do ukupne doze TD 6996 cGy 33 frakcije. Bolesnica je uredno podnijela sve terapijske postupke, te nisu zabilježene ozbiljnije komplikacije tijekom prve godine praćenja.

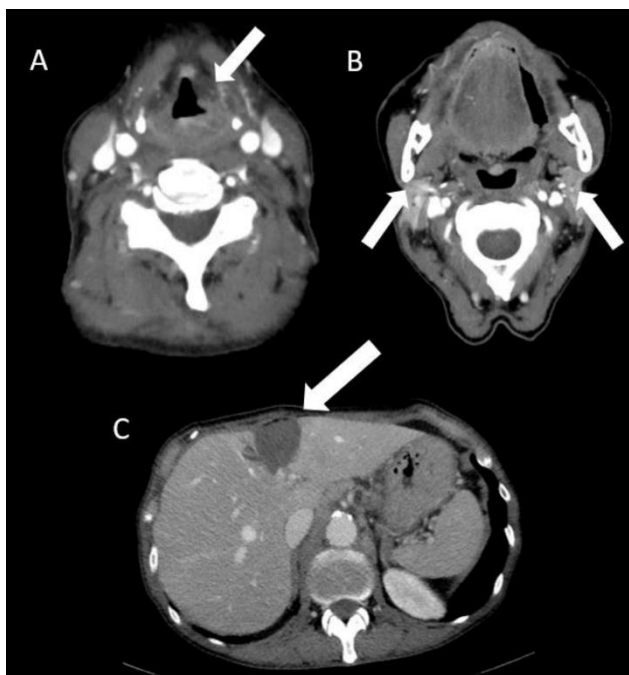
Na kontrolnom pregledu, godinu dana od postavljanja dijagnoze, bolesnica se subjektivno dobro osjeća, promukla je, ali uredno diše, te je počela normalno jesti. U kliničkom statusu prevladava radiomukozitis, epiglotis je skvrčen, a lijevi hemilarinks slabije pomičan prilikom fonacije, rima glotis je sužena, ali prohodna, a karcinom se ne vidi (Slika 4).



Slika 4. Fiberendoskopski prikaz grkljana nakon provedene kemoradioterapije
Figure 4 Fiberendoscopic view of the larynx after chemoradiotherapy

Na kontrolnom CT-u vrata opisuje se gotovo potpuna regresija infiltrativnog procesa struktura supraglotisa, uz izražen edem, te izraženiju imbibiciju lijevog ariepiglottičnog nabora (Slika 5A). Izražen je deformitet epiglotisa, suženi su piriformni sinusi, a

valekula je na desnoj strani ispunjena edematoznim tkivom. Vidljiva je regresija u veličini ranije uvećanih limfnih čvorova obostrano u regijama II i III, a zaostaje tek jedan nekrotičan limfni čvor desno u regiji II, veličine 0,8 cm (Slika 5B). CT prsnoga koša prikazuje uglavnom stacionaran nalaz, a CT abdomena pokazuje postablacijsku ožiljnu promjenu u jetri i progresiju kolangiokarcinoma s novim zonama imbibicije u II, III i IV jetrenom segmentu, promjera do 2,6 cm (Slika 5C). Bolesnica je motivirana za nastavak liječenja, te se upućuje na novi ciklus kemoterapije po protokolu cisplatin i gemcitabina.



Slika 5. CT snimke nakon provedene kemoradioterapije i mikrovalne ablacije jetre: a) regresija supraglotičnog karcinoma, uz izraženi edem, b) regresija obostrane cervikalne limfadenopatije, c) postablacijska ožiljna promjena jetre i progresija kolangiokarcinoma
Figure 5 CT images after chemoradiotherapy and microwave ablation of the liver: A) regression of supraglottic cancer with oedema, B) regression of the bilateral cervical lymphadenopathy, C) postablative scarring of the liver and progression of cholangiocarcinoma

Rasprava

Tijekom evaluacije i praćenja bolesnika s karcinomom glave i vrata, sporadično se otkrije i novi, nemetastatski, primarni karcinom, najčešće povezan s kroničnom izloženosti spomenutim kancerogenim čimbenicima. Ako je novi tumor

dijagnosticiran unutar 6 mjeseci od postavljanja dijagnoze inicijalnog karcinoma, riječ je o sinkronom karcinomu, a ukoliko je prošlo više od 6 mjeseci govorimo o metakronom tumoru⁹. Bolesnici liječeni zbog karcinoma glave i vrata imaju velik rizik od nastanka odvojenih karcinoma u istom organskom sustavu, a ponekad čak i u istom organu s 20 godina razlike¹⁰. Novi primarni tumor pojavljuje se u oko 13,2% bolesnika s karcinomom glave i vrata, a najčešće lokalizacije su glava i vrat, te pluća i jednjak¹¹. Od karcinoma grkljana, najveći rizik za razvoj sekundarnog sinkronog ili metakronog tumora ima karcinom supraglotisa, a najčešća lokalizacija drugog karcinoma je u plućima¹². Smjernice Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata kod bolesnika u uznapredovanoj fazi karcinoma preporučuju učiniti i CT prsnoga koša¹³.

Međutim, pojava istovremenog karcinoma žljezdanog podrijetla u udaljenoj regiji je izuzetno rijetka i do sada je opisan samo jedan slučaj u anglosaksonskoj literaturi nađen pretraživanjem baza podataka *Pubmed* i *Google Scholar*. Jiang i sur.¹⁴ su 2018. g. opisali slučaj 51-godišnjeg bolesnika kojemu je tijekom inicijalne obrade karcinoma grkljana postavljena dijagnoza kolangiokarcinoma jetre. Radi se o bolesniku s poznatim brojnim komorbiditetima, poput arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, koronarne srčane bolesti, kongestivnog zatajenja srca, pretilosti i pušenja. Uslijed pogoršanja stanja bolesnika i razvoja jake boli, multidisciplinarni tim odlučio se za palijativnu skrb, a bolesnik je nakon nekoliko mjeseci preminuo. Problem koji su istaknuli u svom radu svakako je nedostatak poznatog protokola za aktivno liječenje dva istovremena karcinoma udaljenih regija.

Naša bolesnica javila se u hitnu ambulantu s pogoršanjem promuklosti i razvoja obostrane otekline na vratu, uz anamnestički podatak o 20 godina pušačkog staža. Već na prvom pregledu postavljena je radna dijagnoza metastatskog karcinoma grkljana, što je ubrzo i potvrđeno patohistološkom analizom i radiološkom dijagnostikom. Nehotično otkriće lezije na jetri usmjerilo je plan liječenja u potpuno drugom smjeru. Po radiološkom opisu lezije pomislilo se na primarni tumor jetre, a ne na metastazu karcinoma grkljana. Patohistološkom i imunohistokemijskom analizom tumora jetre nije se moglo odrediti sjelo adenokarcinoma, te je bolesnica upućena na gastroscopiju i mamografiju. Tek isključivanjem drugih mogućih ishodišta adenokarcinoma, postavljena je definitivna dijagnoza intrahepatalnog kolangiokarcinoma. S obzirom na to da se radi o bolesnici dobrog općeg stanja i bez poznatih komorbiditeta, na sastanku onkološkog

multidisciplinarnog tima odlučeno je da se provede aktivno sistemsko i lokoregionalno liječenje oba karcinoma, unatoč nepostojanju adekvatnog protokola u literaturi. Bolesnica je inicijalno primila tri ciklusa kemoterapije, nakon čega je provedena mikrovalna ablacija kolangiokarcinoma jetre i radioterapija karcinoma grkljana. Dobar terapijski odgovor i izostanak ozbiljnijih komplikacija tijekom jednogodišnjeg praćenja učinili su našu bolesnicu kandidatom za novi ciklus kemoterapije, a njezino liječenje još je u tijeku.

Suradljivost s bolesnicom narušena je isključivo u aspektu konzumacije duhanskih proizvoda, što nam govori kako jačina psihološke ovisnosti o cigaretama ponekad može nadmašiti sve moguće realne i detaljno objašnjene posljedice konzumacije takvih supstanci, čak i kada je bolest već poznata. Upravo zato, primarna prevencija protiv rizičnih čimbenika koji su podložni osobnom izboru mora biti imperativ u prevenciji razvoja karcinoma.

Zaključno, dijagnostička obrada onkoloških bolesnika mora biti detaljna, a liječenje individualno i usmjereno k optimalnoj razini korisnosti za bolesnika. Istovremeni karcinomi u čovjeka nisu učestali, te je za njihovo zbrinjavanje nužna suradnja onkološkog multidisciplinarnog tima. Unatoč vrlo lošoj prognozi ishoda bolesti karcinoma grkljana i kolangiokarcinoma jetre, postoje terapijske opcije koje mogu produljiti život i poboljšati kvalitetu života takvih bolesnika.

Literatura

1. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:92.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
3. Prgomet D. Karcinom glave i vrata – trenutne mogućnost i iperspektive u liječenju. *Liječ Vjes* 2021;143:284–93.
4. Prgomet D, ur. Tumori glave i vrata. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2018;201-27.
5. Yang D, Shi Y, Tang Y et al. Effect of HPV infection on the occurrence and development of laryngeal cancer: A review. *J Cancer* 2019;10:4455–62.
6. Shah JP, Chaturvedi P. Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology. 5th ed. Edinburgh:Elsevier Health Sciences, 2020;365–439.
7. Damjanov I, Seiwert S, Jukić S, Nola M, ed. Patologija. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2018;465–510.
8. Entezari P, Riaz A. Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Semin Intervent Radiol* 2020;37:475-83.

9. Moş IC, Poenaru M, Mogoantă CA et al. Head and neck metachronous tumors - clinical, histopathological and immunohistochemical study. *Rom J Morphol Embryol* 2019;60:1199–206.
10. Grabovac S, Grabovac Đ, Puharić Z, Begić J. Metakroni karcinom larinksa – prikaz slučaja. *Med Flum* 2019;55:296–300.
11. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Suárez C et al. The risk of second primary tumors in head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck* 2020;42:456–66.
12. León X, Quer M, Diez S, Orús C, López-Pousa A, Burgués J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 1999;21:204–10.
13. Bilić M, Vagić D. Smjernicezakarcinomlarinksa. *Med Jad* 2020;50:163–8.
14. Jiang P, Gu L, Zhou Y, Zhao Y, Lai J. Synchronous Laryngeal Squamous Cell Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Present in an Obese Male with Poor Prognosis. *Anticancer Res* 2018;38:5547–50.

