

## DEEPITELIZACIJA — METODA IZBORA ZA LJEČENJE PREKANCEROZNIH PROMJENA NA GLASNICAMA

Kambič V.

**Sadržaj:** Hiperplastične aberacije na laringealnoj sluzokoži vrlo je teško klasifikovati, a i pojam prekanceroze različito se interpretira. Zbog toga je i objektivno ocenjivanje uspeha različitih metoda lečenja prekanceroza grla nemoguće. Standardizacija klasifikacije omogućila bi objektivniji prilaz terapiji prekanceroznih stanja.

Prikazana je vlastita podjela prekanceroza na laringealnoj sluzokoži.

U razdoblju od 1960. do 1975. godine na ORL klinici u Ljubljani urađeno je 2700 biopsija kod bolesnika sa hiperplastičnim aberacijama na glasnicama. U 133 slučaja histološki nalaz bio je prekanceroza. Kod bolesnika koji su bili tretirani konzervativno nije se postiglo nikakvo poboljšanje, a u 16 slučajeva došlo je do malignizacije; međutim, 44 od 61 bolesnika kod kojih je bila urađena deepitelizacija bilo je izlečenih, a ni u jednom slučaju nije došlo do malignizacije procesa.

UDK 616.225.4/.6-007.61-089.81

**Deskriptorji:** laringealne bolesti, glasilke, sluznica, hiperplazija, prekanceroze, klasifikacija, zdravljenje, kirurgija operativna

**Radiol. Jugosl.,** 12; 621—628, 1978

**Uvod.** — Pojam prekanceroze i njen značaj za proces malignizacije u širokom i raznolikom spektru hiperplastičnih promena na laringealnoj sluzokoži još nije konačno definisan. O histološkoj slici prekanceroze, njenoj ulozi u procesu malignizacije, etiologiji i terapiji ima mnogo različitih mišljenja.

Među kliničarima pa i samim histolozima nema jedinstvenog gledišta o tome kakva treba da bude klinička a još manje histološka slika hiperplastične aberacije laringealnog epitela karakteristična za prekancerozu. Zbog različitog ocenjivanja hiperplastičnih aberacija i neadekvatne upotrebe pojma premaligne lezije, prognoza i lečenje prekanceroze prema različitim autorima veoma je različita.

Neki autori svrstavaju među prekanceroze sve hiperplastične aberacije, od obične hiperplazije ili epitelijalne keratoze pa do intraepitelijalnog karcinoma. To vodi

do mnogih nesporazuma i pogrešnog interpretiranja pojma prekanceroze. Uspjeh lečenja prekanceroznih lezija različitim metodama uopšte se neće moći upoređivati sve dok neki autori budu ubrajali među prekanceroze sve hiperplastične aberacije na laringealnoj sluzokoži, isključujući samo infiltrativni karcinom, a dok drugi pod pojmom prekanceroze smatraju histološki precizno određenu promenu.

Prekanceroza je određeno stanje tkiva iz kojeg će se prije ili kasnije razviti malignom. Osnovni problem kod prekanceroze je pod kakvim uslovima i kada će patološka aberacija tkiva koju nazivamo prekancerozno stanje — (to je promena koja nema još svih histoloških i kliničkih karakteristika karcinoma) malignizirati. Sve dok se ne dođe do jedinstvenog stava o tome kako treba da izgleda histološka slika prekanceroze, biće nesporazuma, i neće se moći objektivno ocenjivati uspeh različitih terapijskih metoda (4, 10).

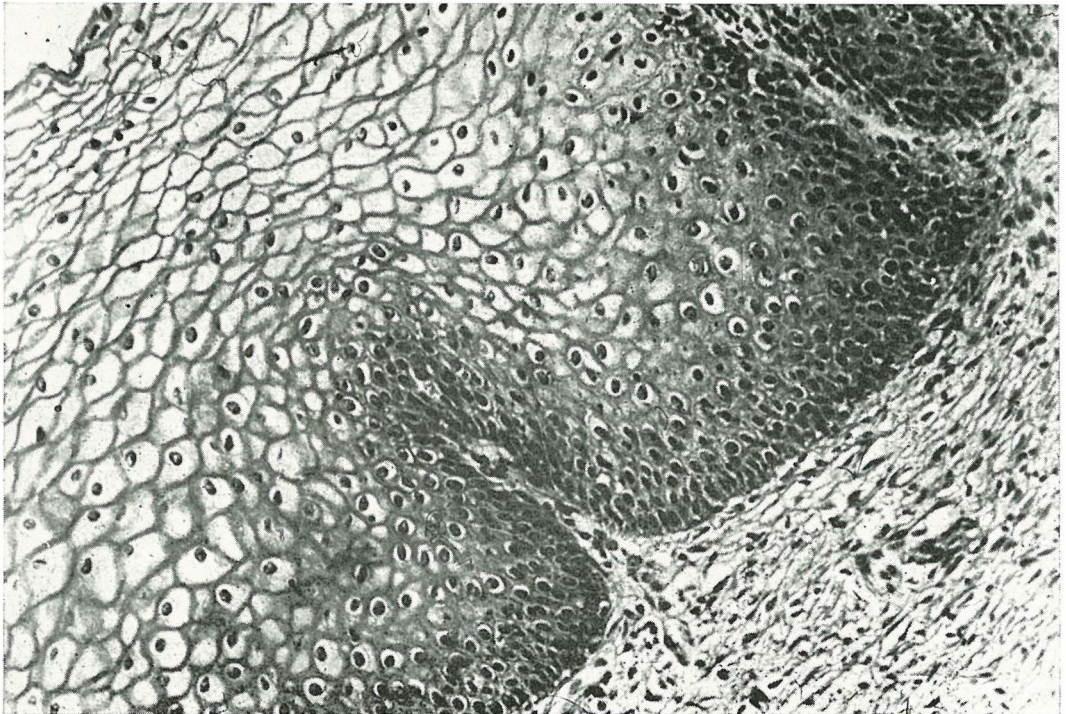
Tek kada odredimo i prihvatimo histološku sliku karakterističnu za prekancerozu, naše stanovište će biti jedinstveno, govorićemo istim jezikom, i imati mogućnost da objektivnije upoređujemo naše terapeutske rezultate.

Poteškoće se javljaju već kod kliničke terminologije, jer različiti autori opisuju identične kliničke promene različitim nazivima, kao: keratoza, pahidermija, leukoplakija ili hiperkeratoza. A klinička terminologija često se upotrebljava u smislu histoloških slika i obratno, što ponekad vodi do prave zbrke.

Pojam pahidermija i leukoplakija nema neki precizno definisan značaj, dok je naziv hiperkeratoza u našem primeru sasvim pogrešan, jer dobro znamo da normalni laringealni epitelij nije keratotičan; zbog toga kod orožavanja možemo govoriti samo o keratozi, a ne o hiperkeratozi.

U literaturi smo našli 16 različitih klasifikacija hiperplazije laringealne sluzokože (10). Mnoge su veoma slične, da ne kažemo čak i identične. Klasifikacija laringealnih hiperplazija bazira na približavanju njihove histološke slike histološkoj slici karcinoma. Ali na žalost, momentalna histološka slika i biološka osobina hiperplastične aberacije nisu uvek u skladu jedna sa drugom. Zbog toga dolazi do velikih poteškoća, naročito kad želimo da uvrstimo promenu u grupu takozvanih prekanceroza.

Da li kod razvoja karcinoma uvek postoji prelazni stadij prekanceroze, ili se isti može razviti direktno iz zdravog tkiva, u našem primeru iz normalnog epitela laringealne sluzokože? To su pitanja na koja moramo odgovoriti, da bismo mogli objektivnije definisati prekancerozu i njenu ulogu kod nastanka karcinoma.



Slika 1 — Jednostavna hiperplazija (hematoxylin-eosin, X 400)

Pitanje je da li je naziv prekanceroza uopšte opravdan.

Iz iskustva znamo da se malignom može razviti direktno iz potpuno zdravog tkiva, i to češće nego iz takozvane prekanceroze. A sa druge strane poznato je, da promene koje smo diagnosticirali kao prekanceroze nikada ne pređu u karcinom. Možda bi bilo bolje umjesto termina prekanceroza koja znači predstadij karcinoma, uvesti pojam rizični epitelij.

**Naša podela prekanceroza.** — Na osnovu 2700 biopsija patološko promjene laringalne sluzokože i observacije tih bolesnika, klasificirali smo hiperplastične aberacije obzirom na histološku sliku u 4 grupe:

1. *Hyperplasia simplex* — jednostavna hiperplazija. Epitelij je deblji, naročito na račun ćelija spinoznog sloja. Sloj bazalnih ćelija je nepromenjen. Imunokompetentni elementi ispod epitelijske vrste vrlo su retki (slika 1).

2. *Hyperplasia abnormalis* — abnormalna hiperplazija. Epitelijski sloj je zadebljan na račun »bazalifikacije« ćelija. Čelije bazalnog tipa rasprostiru se do sredine epitelijske vrste. Nema patoloških mitozata ni atipija. Broj imunokompetentnih ćelija u mezenhimu je umeren (slika 2).

3. *Hyperplasia atypica* — atipična hiperplazija. Sve ćelije zadebljanog epitelijskog sloja liče na bazalne ćelije. U čitavom epiteliju vidi se poneka atipija. U mezenhimu ima vrlo mnogo imunokompetentnih elemenata, što je po našem mišljenju i našim iskustvima signifikantno za ovaj oblik aberacije (slika 3).

4. *Carcinoma in situ* — preinvazijski karcinom.

a) Bazalna membrana je očuvana. Jaka reakcija mezenhima, svi znaci atipije ćelija i jezgara, patološke mitoze i na površini epitelijske vrste, znaci disocijacije ćelija u subepitelijskom tkivu vrlo mnogo imunokompetentnih ćelija (slika 4, 5).

b) *Carcinoma invasivum* — invazivni karcinom. Histološke karakteristike dobro su nam poznate. Među prekancerozne lezije ubrajamo samo atipičnu hiperplaziju,

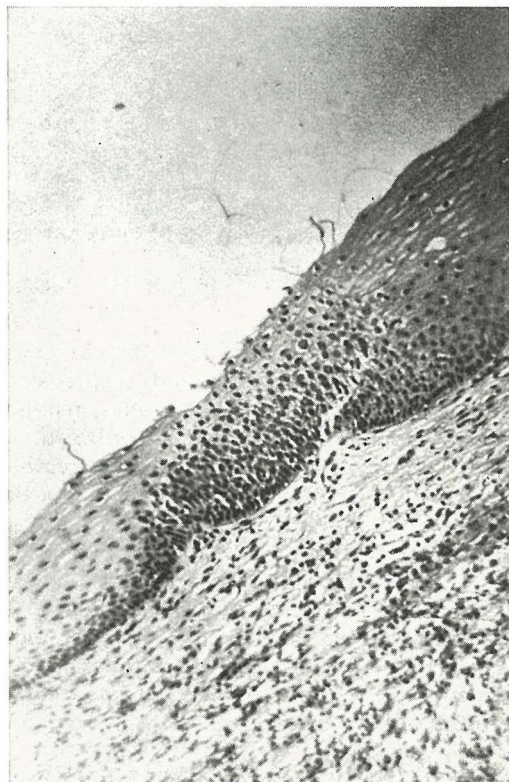
to jest treću grupu promena po našoj podeli. Procenat malignizacije u toj grupi relativno je visok.

U našoj klasifikaciji nismo uzeli u obzir keratinizaciju, jer smo došli do uvjerenja da ova nije značajna za proces malignizacije. Isto možemo reći i za histohemijske promjene, jer se ćelijski metabolizam menja svakog trenutka, a oblik ćelija mnogo je konstantniji. Zanimarili smo i oblik papila.

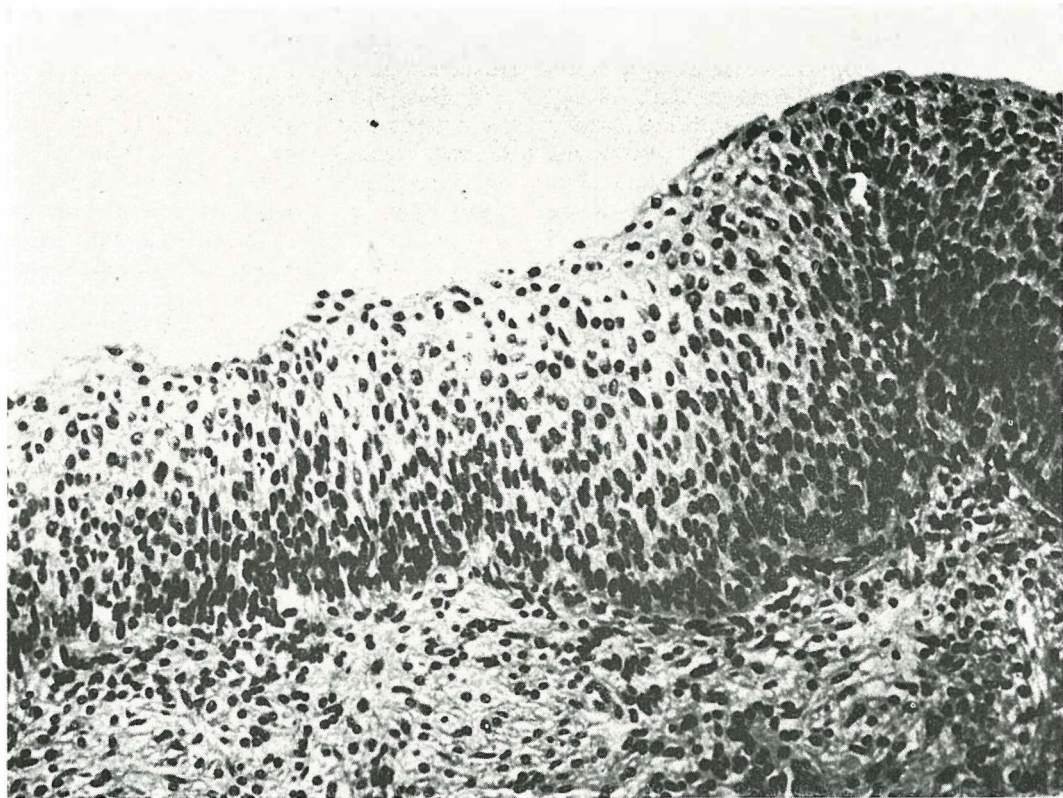
Kod klasifikacije rukovodila nas je činjenica da je proces malignizacije posledica dvaju zbivanja:

1 — promena u epiteliju (reprodukcija i sazrevanje ćelija) i

2 — reakcija u mezenhimu, koja je refleksi čitavog imunobiološkog stanja organizma.



Slika 2 — Abnormalna hiperplazija (hematoxylin-eosin, X 200)



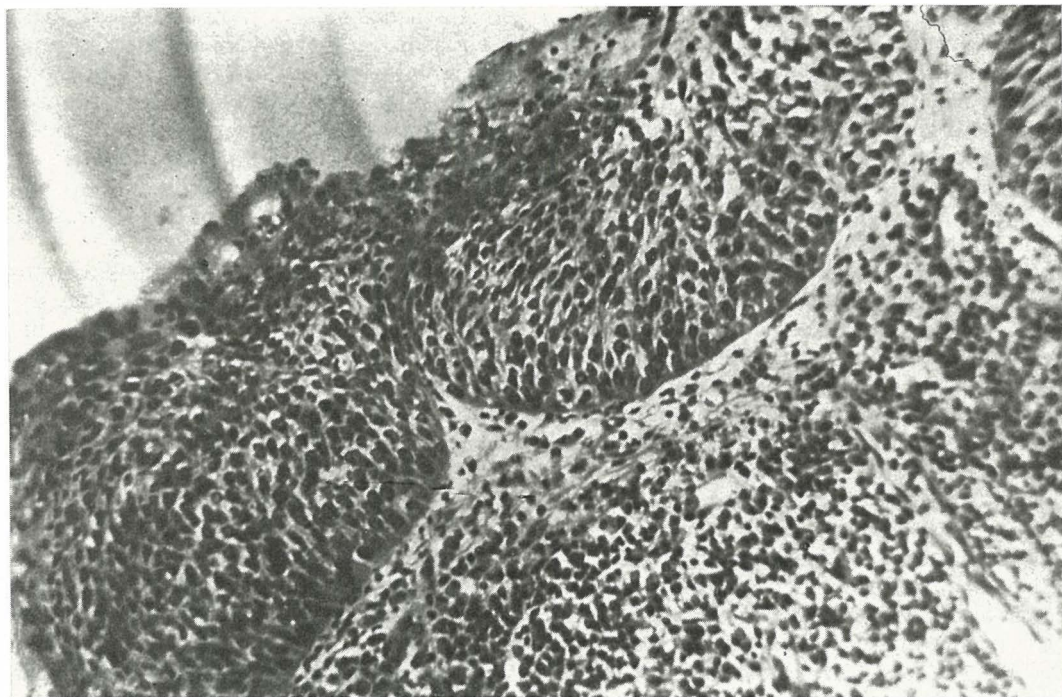
Slika 3 — Atipična hiperplazija (hematoxylin-eosin, X 400)

Do godine 1969 izvršili smo 1500 biopsija kod hiperplastičnih promena laringealne sluzokože. Među njima našli smo histološkim pregledom 81 atipičnu hiperplaziju; 72 od ovih bolesnika lečili smo konzervativno i kod njih 16 došlo je 3 godina posle biopsije do malignizacije, što znači 22 0/0. U razmaku između 1969. do 1975. godine izvršili smo 1200 biopsija i kod 52 bolesnika ustanovili prekancerozu, to jest 3. grupu po našoj klasifikaciji. Ni kod jednog bolesnika nije došlo do malignizacije, jer smo sve lečili radikalno, to jest deepitelizirali smo glasnice.

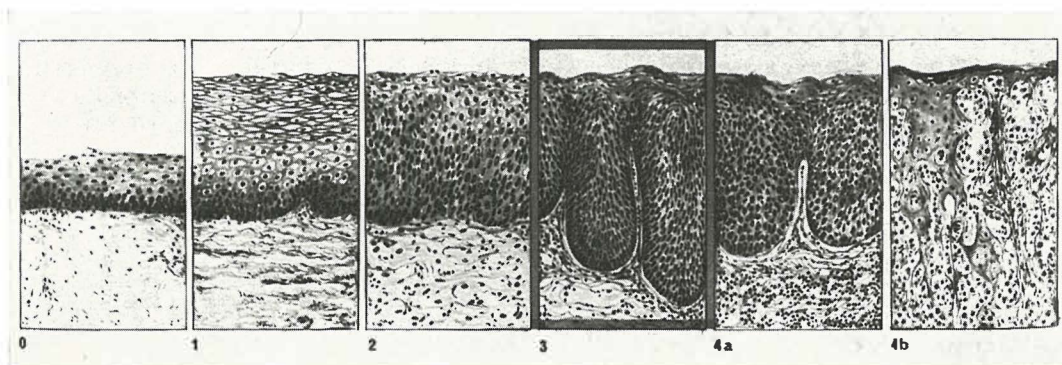
**Terapija prekanceroza.** — Terapija prekanceroza vrlo je različita, a rezultati uspeha različitih metoda lečenja mnogo

puta su suprotni, što je posledica nejedinstvenog shvatanja premalignih aberacija. Najveći broj autora (1, 3, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 20, 21), koji saopštavaju o uspehu odnosno neuspehu pojedinih terapeutskih metoda nije lečila samo prekancerozu u pravom smislu ove reči, nego i druge hiperplastične aberacije na laringealnoj sluzokoži, od obične hiperplazije sve do karcinoma in situ.

Za lečenje prekanceroza imamo na raspolaganju medikamentoznu i hiruršku terapiju, aktinoterapiju, krioterapiju i laser. Nijedna od ovih metoda nije kausalna, jer odstranjujemo samo posledice, a ne uzrok, koji ne poznajemo. Za lečenje treba izabrati metodu koja je najuspešnija, najjednostavnija i najmanje oštećuje funkciju



Slika 4 — Intraepitelijalni karcinom (hematoxylin-eosin, X 400)



Slika 5 — Shema naše klasifikacije hiperplastičnih aberacija laringealnog epitelija. 0 = normalni epitelij; 1 = jednostavna hiperplazija; 2 = abnormalna hiperplazija; 3 = atipična hiperplazija; 4 a = intraepitelijalni karcinom; 4 b = infiltrativni karcinom

organa. Na osnovu naših iskustava, došli smo do zaključka da je metoda izbora za liječenje prekanceroza na glasnicama deepitelizacija.

**Material i rezultati.** — U razdoblju od 1960. do 1975. godine diagnosticirali smo, uzimajući u obzir našu klasifikaciju, 133 prekanceroze glasnice. Od ovih smo, do

1969. godine, 72 bolesnika lečili konzervativno (vitamini, inhalacije, apstinencija pušenja i alkohola, po potrebi i promena radnog mesta i balneoterapija), a 9 bolesnika lečili smo hirurški. Ni kod jednog bolesnika koji je bio lečen konzervativno nije došlo do bitnog poboljšanja, a kod njih 16 došlo je do malignizacije. Međutim je kod svih onih kod kojih smo upotrebili hiruršku terapiju, došlo do izlečenja, odnosno znatnog poboljšanja. Zato smo posle 1969. godine sve bolesnike sa dijagnozom prekanceroze koja je bila histološki dokazana (52) i 9 bolesnika koji su bili prethodno neuspešno konzervativno lečeni, lečili deepitelizacijom glasnice. Deepitelizaciju smo izvršili kod 61 bolesnika.

Kod bolesnika s ograničenim prekancerovnim lezijama koje nisu zahvatile više od 1/2 glasne žice, deepitelizaciju smo vršili pomoću mikrolaringoskopije; u ostalim slučajevima vršili smo deepitelizaciju nakon tireotomije sa prethodnim traheotomijom. Pre ekscidiranja sluzokože ubrizgali smo submukozno fiziološki rastvor, tako da se sluzokoža napela i dezepitelizacija je bila lakša. Krvarenje je minimalno. Kod laringofisura trahealnu kanilu ostavili smo nekoliko dana. Kod prekancerovnih promena na obema glasnicama, deepitelizaciju smo vršili u 2 navrata, kako bi sprečili nastajanje sinehija. Skoro kod svih

slučajeva došlo je do potpune reepitelizacije glasnica u toku od tri sedmice, a funkcija je bila zadovoljavajuća. Odstranjenu sluzokožu poslali smo na serijsko histološko ispitivanje. U tako pregledanom materijalu ustanovili smo da je atipična hiperplazija (prekanceroza) pratila u 3 slučaja karcinom in situ, a dva puta infiltrativni karcinom.

U slučajevima kod kojih smo konstatovali intraepitelijalni karcinom, nismo bolesnika dodatno lječili. Tamo gdje je bio dokazan infiltrativni karcinom, naknadno smo pravili hordektomiju. Bolesnika smo pratili u početku u intervalima od dve sedmice, a kasnije u dužim vremenskim periodima. Uspjeh je bio vrlo dobar. Kod 47 bolesnika došlo je do potpunog izlečenja. Sluzokoža je bila glatka i bleđa. Funkcionalni rezultat je bio odličan, a kod 9 pacijenata došlo je do recidiva. Ponovili smo terapiju koja je bila uspješna u svim slučajevima.

U konačno ocjenjivanje naših rezultata nismo uzeli u obzir 5 bolesnika, gde su histološkim pregledom serijskih preparata ustanovili infiltrirajući, odnosno intraepitelijalni karcinom (Tabela 1).

**Diskusija i zaključak.** — U ocjenjivanju terapijskih uspjeha deepitelizacije kod prekanceroze ograničili smo se samo na

Terapija	Droj bolesnika	Maligniziralo	Izlečeno <sup>o</sup>	Poboljšano	Nepro- menjeno	Recidiv	Izgubljeni iz evidencije	Umrli <sup>o</sup>
KONSERVATIVNA (vitamini, inhalacije, itd.)	<b>72</b>	16	0	8	31	0	11	6
DEEPI TELIZACIJA sa laringofisur mikrolaringoskopski	<b>61</b>	0*	47	0	0	9	0	0
<b>SVEGA</b>	<b>133</b>	16	47	8	31	9	11	6

\* Tri bolesnika sa karcinomom in situ i dva sa infiltrativnim karcinomom nismo ubrojili u našu statistiku, jer su bile diagnoze postavljene nakon histološke pretrage serijskih rezova oduzetog materijala kod deepitelizacije

Tabela I. — Rezultati lječenja prekanceroza od 1960—1975 na ORL kliniki u Ljubljani

bolesnike, kod kojih je ta bila po našim kriterijima histološki dokazana. Isključili smo sve ostale benigne i maligne oblike hiperplastičnih aberacija.

Terapija prekanceroza kontradiktorna je baš zbog toga što pojam prekanceroze nije precizno definisan. Medikamentozna terapija je kod atipične hiperplazije praktično bez svakog značaja. U užu izbor dolazi samo rentgensko zračenje, odnosno hirurgija. Hirurško liječenje pak ima pred rentgenskim zračenjem mnogo prednosti. Diagnozu prekanceroza sa sigurnošću se može postaviti samo u slučaju kada je sa glasnice kompletno odstranjena promena sluzokože. Inače je diagnoza nesigurna, jer znamo da promjene koje ocenjujemo kao prekanceroza mogu samo pratiti karcinoma in situ, odnosno infiltrativni karcinom, što se vidi iz našeg materijala. U odstranjenju sluzokoži našli smo 3 puta karcinom in situ i dva puta infiltrativni karcinom. Funkcionalni uspeh nakon hirurškog liječenja je uvijek zadovoljiv, dok funkcija grla po zračenju mnogo puta ostaje oštećena. Ako zračimo moramo aplicirati kurativnu dozu kao kod malignoma, a znamo da su diferencirane ćelije otporne za aktivnu terapiju, te je i uspjeh takovog liječenja u znaku pitanja (13).

Münzel (19) kaže da zračenjem eliminišemo submukoznu upadnu infiltraciju, a pitanje je da li je ova uzrok ili samo posledica promena na epiteliju. Ukoliko je ova posledica epitelijalnih promena, što vjerovatno jeste, zračenjem nismo dobili ništa. Kontrola je posle hirurškog lečenja mnogo lakša nego posle zračenja, jer znamo da radiomukozitis kod nekih bolesnika persistira vrlo dugo. A tu je još i pitanje indikacije lečenja karcinoma sa zračenjem zato bi trebalo da budemo aktivno terapijom, naročito kod mladih, baš iz ovog razloga vrlo oprezni (5, 22).

Mišljenja smo, da su funkcionalni rezultati kada je u pitanju prekanceroza sekundarnog značaja. Osnovno je da odstranimo premalignu leziju: sprečimo malignizaciju tkiva, to nam je, kako vidimo iz naših re-

zultata, potpuno uspelo dekortikacijom.

Svakako bi trebalo u budućnosti misliti i na hormonalnu terapiju, i to sa anti-androgenima koje spominju Löewit, Hussl i saradnici (14). I sami smo, na osnovu našeg istraživačkog rada došli do zaključka da naročito androgeni hormoni igraju veoma značajnu ulogu kod nastanka hiperplastičnih aberacija na laringealnoj sluzokoži (6, 8).

Na eksperimentima koje smo izveli 1968. godine na životinjama, kada smo testosteron propionat injicirali 10 psima i 10 kastriranim kujama, histološki smo ustanovili promene epitelijske, koje smo svrstali u drugu grupu po našoj klasifikaciji. U drugom delu našeg eksperimenta ustanovili smo da su ove promene ireverzibilne. Osim toga, našu misao potvrđuje i činjenica da među pacijentima koje smo tretirali zbog prekanceroza nije bilo ni jedne žene, i ako ove žive i rade pod istim makro i mikroklimatskim uslovima.

Ako uzmemo u obzir naše rezultate lečenja te ih uporedimo sa rezultatima ostalih autora, uvjereni smo da je deepitelizacija metoda izbora za lečenje prekanceroznih lezija na glasnim žicama.

#### Sum m a r y

#### DE-EPITHELISATION-TREATMENT OF CHOICE FOR VOCAL CORD PRAECANCEROUS LESIONS

Hyperplastic aberrations are differently classified and the term of precancerosis diversely interpreted, therefore, it is difficult to evaluate the effectiveness of particular therapeutical methods.

A standardized classification would enable an objective assessment of the treatment for precanceroses.

Our conception of the histologic patterns in precanceroses is presented.

In the period 1960—1975, a total of 2700 biopsies were performed in patients with hyperplastic aberrations of the vocal cord mucosa. In 133 patients, histology revealed precancerosis. In the patients who had received medical therapy, no improvement was obtained, on the contrary in 16 patients the process became malignant. Among 61 patients

who had undergone de-epithelisation, 44 were cured. After the de-epithelisation, no precancerous case turned malignant.

De-epithelisation has been shown to be the procedure of choice for the treatment of the vocal cord precanceroses.

#### Literatura

1. Dalby, J. E.: (1974) Canadian Journal of Otolaryngology, 3, 564.
2. Del Bo M., G. Rossi: (1957) Le laryngiti chronice aspecifiche Torino, Minerva Medica, chap 1, 5.
3. Eggemann, G.: (1973) Monatsschrift für Ohrenheilkunde und Laryngo-Rhinologie, 107, 165.
4. Kambič, V.: (1965) Journal Francais d' Oto-Rhino-Laryngologie, 14, 827.
5. Kambič, V., B. Ravnihar: (1967) Wegweiser für die Fachaerztliche Praxis, 9, 283.
6. Kambič, V., I. Lenart: (1968) Wegweiser für die Fachaerztliche Praxis, 16, 327.
7. Kambič, V., I. Lenart: (1969) Journal Francais d' Oto-Rhino-Laryngologie, 18, 97.
8. Kambič, V., I. Lenart: (1971) Journal Francais d' Oto-Rhino-Laryngologie, 20, 1145.
9. Kambič, V., I. Lenart, V. Lenart, Z. Radšel: (1973) Wegweiser für die Fachaerztliche Praxis 21, 300.
10. Kambič, V., I. Lenart, Z. Radšel: (1975) Zdravstveni vestnik, 44, 519.
11. Kleinsasser, O.: (1962) Fortschritte der Medizin, 80, 903.
12. Kleinsasser O.: (1964) Laryngologie, Rhinologie, Otologie, 43, 14.
13. Lederman M.: (1963) Journal of Laryngology and Otology, 77, 651.
14. Loewit, K., B. Hussl, E. Richter, S. Schwarz: (1977) Archives of Oto-Rhino-Laryngology 215, 75.
15. Macbeth, R.: (1970) Journal of the Otolaryngological society of Australia, 3, 11.
16. Miller, A. H., H. R. Fischer: (1971) Laryngoscope, 81, 1475.
17. Miller, A. H.: (1974) Canadian Journal of Otolaryngology, 3, 573.
18. Miller, D.: (1974) Canadian Journal of Otolaryngology, 3, 557.
19. Münzel, M.: (1973) Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie, Otologie und ihre Grenzgebiete, 52, 601.
20. Som, M. L.: (1974) Canadian Journal of Otolaryngology, 3, 551.
21. Strong, M. S.: (1974) Canadian Journal of Otolaryngology, 3, 560.
22. Wlodyka, J.: (1962) Archives of Otolaryngology, 76, 372.

Adresa autora: prof. Dr. Kambič Vinko, Otorinolaringološka klinika Medicinske fakultete v Ljubljani, Zaloška 2, 61000 Ljubljana.