

Verukozni karcinom sluznic področja glave in vratu

Primož Strojani

Uvod

Verukozni karcinom (VK) je oblika ploščatoceličnega karcinoma z značilnimi kliničnimi, morfološkimi in citokinetičnimi lastnostmi. Najpogosteje se pojavlja v ustni votlini, spolovilih in na koži podplatom. Tumorje različnih področij poimenujemo z različnimi imeni. VK sluznic zgornjih dihal in prebavil, tj. področja glave in vratu, je poznan tudi kot Ackermanov tumor, oralna floridna papilomatoza, oralna floridna verukoza oziroma gigantska mukokutana papilomatoza (1).

Kliničnopatološki koncept VK izhaja iz leta 1948, ko je Lauren V. Ackerman (1905–1993) opisal skupino 31 bolnikov s podobnimi tumorji ustne votline. Izraz VK je uporabil za opis lokalno agresivnega, eksofitičnega, nizko malignega ploščatoceličnega karcinoma, ki ga opredeljuje ugodna napoved (1).

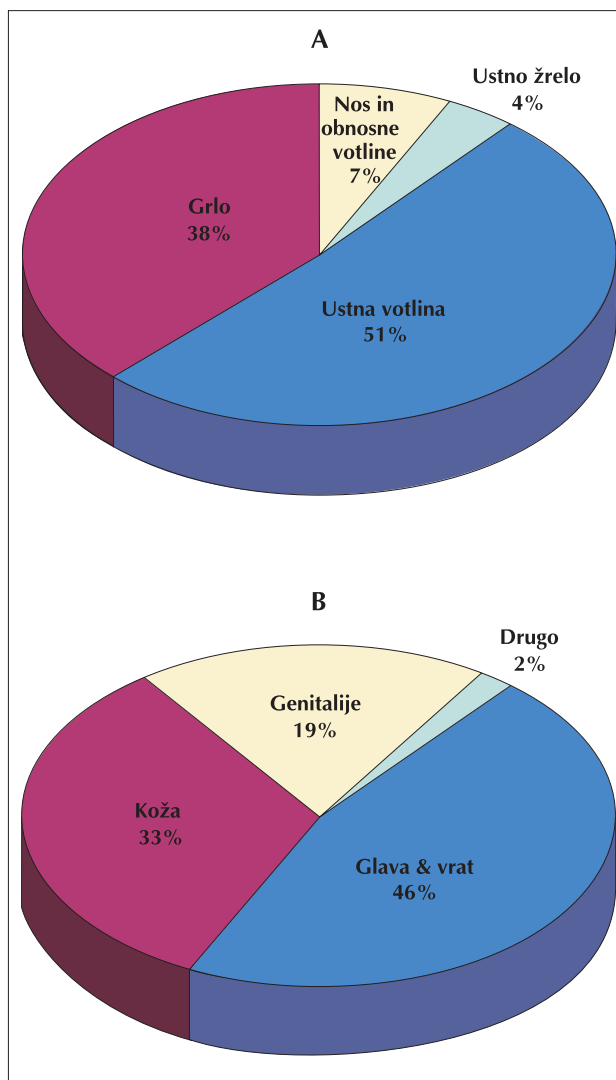
Incidenca

VK predstavlja približno 0,5 % vseh tumorjev področja glave in vratu. Večina bolnikov je starejših moških, v sedmem desetletju življenja. VK se najpogosteje, v več kot polovici primerov, pojavlja v ustni votlini, predvsem na dlesnih in sluznici lic, in predstavlja 2–12 % vseh karcinomov tega področja. Na drugem mestu je grlo, kjer izraste tretjina VK. Področje glasilk je s 25 % tudi najpogostejše podpodročje vznika VK znotraj zgornjega dela dihalnih in prebavnih poti. VK grla predstavlja 1–4 % vseh primarnih ploščatoceličnih karcinomov tega organa. Kot posamezni primeri so v literaturi opisani VK tudi drugih področij zgornjih dihal in prebavil, kot npr. maksilarnega sinusa, nosne votline in srednjega ušesa (1, 2).

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bilo v obdobju 1983–2001 v Sloveniji med skupno prek 8000 bolniki z malignim tumorjem v področju glave in vratu registriranih 45 bolnikov z VK tega področja, kar znaša 0,56 % oziroma 2–3 nove bolnike s to redko vrsto tumorja na leto. Večina, 73 % (33/45) bolnikov, je bilo moškega spola; srednja starost bolnikov je znašala 60 let (39–92 let). Najpogostejši umestitvi VK sta bili ustna votlina (51 %) in grlo (38 %) (slika 1A). VK sluznic področja glave in vratu je predstavljal 46 % vseh primerov VK, odkritih v tem obdobju (slika 1B) (3).

Etiologija

Nastanek VK je nejasen. Pogosta prisotnost sluzničnih nepravilnosti v okolici VK in razvoj karcinoma iz



Slika 1. Verukozni karcinom v Sloveniji, 1983–2001: **A**, sluznice področja glave in vratu; **B**, vse lokalizacije.

proliferirajočih verukoznih lezij izpostavlja možnost, da ta rak vznikne iz benignega prekursorja. Kot možni etiološki dejavniki se pojavljajo humani papiloma virusi, ki so vpleteni v nastanek verukoidnih lezij tako v zgornjih dihalih in prebavnih, genitalijah kot koži udov. Seveda ne smemo zanemariti prispevka drugih dejavnikov, saj prisotnosti humanih papiloma virusov ni bilo mogoče dokazati pri prav vseh tovrstnih lezijah (1).

V primeru VK sluznic področja glave in vratu obstaja dovolj prepričljiva povezava s tobakom. To velja tako za kajenje kot žvečenje tobaka. Pri nastanku VK ustne votline naj bi prispevali svoj delež tudi drugi iritanti sluznice, kot npr. žvečenje betelovih oreščkov in pomanjkljiva ustna higiena. Kronično vnetje naj bi bilo vpleteno v ta proces prek zmanjšanja odpornosti sluzničnih celic za mutacije (1).

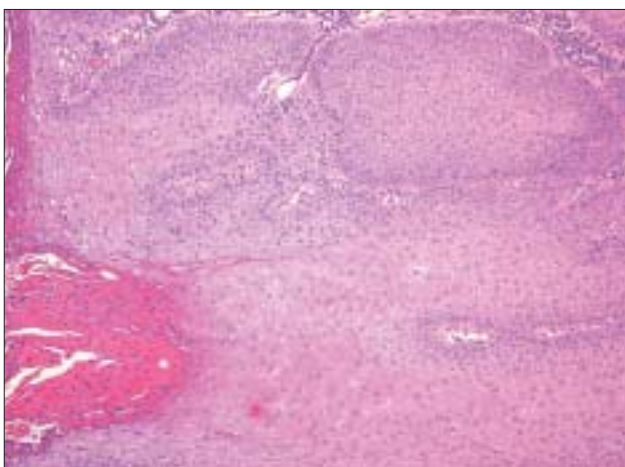
Verukozni karcinom kot diagnostični problem

Anamneza, ki jo podajajo bolniki z VK, je praviloma dolgotrajna. Rast tumorja je zaradi velikega deleža dobro diferenciranih celic v tumorju, ki se ne delijo, izrazito počasna. Makroskopski videz VK je običajno dovolj značilen, da klinik upravičeno posumi na maligno naravo lezije. VK se pojavlja kot površinsko rastoča širokobazna bradavičasta in eksofitična tkivna masa, ki ne zaseva v področne bezgavke. Sicer redko ugotovljeno povečanje slednjih je praviloma vnetne narave (slika 2, ref. 4).

Kljub klinično očitno maligni naravi bolezni je izvid mikroskopskega pregleda biopsičnega odvzema tkiva



Slika 2. Verukozni karcinom sluznice desnega lica: makroskopski videz. Eksofitična širokobazna sivorožnata lezija, brez znakov globoke ali okolne infiltracije.



Slika 3. Verukozni karcinom grla: mikroskopski videz. Papilarne gube, pokrite s keratinom, ki se vrivajo v spodaj ležeče tkivo kot betičasti podaljški s širokim, odrivajočim in dobro omejenim robom. Pridružen je gost kronični vnetni infiltrat. (Foto: dr. Janez Lamovec, dr. med.)

tumorja, zlasti kadar je ta pičel, pogosto zavajajoč. Mikroskopski videz VK opredeljuje suprabazalna proliferacija celic, izgleda širokobaznih betičastih prstastih podaljškovo dobro diferenciranega ploščatoceličnega epitela z izdatnim poroženevanjem, ki odriva spodaj ležeče tkivo. Atipije epitela (mitoze, povečana jedra in jedrca) so blage, redke in omejene na bazalno področje, pod katerim običajno najdemo tudi gost kroničen vnetni infiltrat (slika 3, ref. 4).

Ker se vtisa klinika ne ujema z rezultatom mikroskopskega pregleda tkiva tumorja, se biopsije pogosto ponavljajo. Kakorkoli, navkljub zaporednim pregledom tkiva ti pogosto ne dopuščajo dovolj prepričljivega sklepa, zato je prav v primeru VK za postavitev pravilne diagnoze ključnega pomena tesno sodelovanje klinika in patologa.

Možnosti zdravljenja

Kirurgija

Kirurško zdravljenje zagotavlja izjemno velik delež ozdravitev in je metoda izbora (2). Žal je v področju glave in vratu pogosto mutilantno, če je dovolj radikalno. Zaradi sprememb bolnikovega videza oziroma delovanja prizadetega organa po morebitni operaciji se kirurška intervencija kot prvo zdravljenje sooča z možnostjo drugih terapevtskih načinov najpogosteje v primerih obsežnih tumorjev ustne votline, pa tudi že manjših tumorjev glasilk (2).

Radioterapija

Radioterapija predstavlja alternativno, vendar manj uspešno zdravljenje (2, 5). Pri tolmačenju vzrokov ne gre prezreti, da z obsevanjem običajno zdravimo bolj napredovale tumorje. Na rezultate zdravljenja z obsevanjem pomembno vplivajo tudi citokinetične značilnosti VK, po katerih se ta značilno razlikuje od drugih oblik ploščatoceličnega karcinoma.

Analiza histološkega videza VK navaja na sklep, da je celični obrat v tumorju počasen oziroma primerljiv z obratom v normalnem ploščatem epitelu. Le majhen delež tumorskih celic naj bi se nahajal v aktivni, DNK sintetizirajoči S-fazi celičnega cikla. Te naj bi opredeljeval izjemno velik proliferacijski potencial, ki naj bi odločilno zmanjševal učinkovitost radioterapije (5). Rezultati redkih citokinetičnih raziskav so pokazali, da je čas trajanja S-faze (T_S , merilo hitrosti celičnega obrata) eden najkrajših, kar so jih izmerili pri tumorjih, ki prizadenejo človeka. Enako velja za t. i. potencialni podvojitveni čas (T_{POT} , čas podvojitve prostornine tumorja brez upoštevanja izgubljanja celic z diferenciacijo, nekrozo, apoptozo in zasevanjem). Tako so npr. Dische in sodelavci izmerili za polovico krajša T_S in T_{POT} , kot je znašala povprečna vrednost teh dveh parametrov v kontrolni skupini običajnih ploščatoceličnih karcinomov (6). Merodajnost teh ugotovitev potrjujejo tudi rezultati imunohistokemičnih raziskav vzorca genske ekspresije pri VC (1). Upoštevaje vrednosti navedenih citokinetičnih parametrov in klinično opažanje, da je rast VK izrazito počasna, navaja na sklep, da je delež nedeležih se celic v tumorju izjemno velik, kar je najverjetneje posledica njihove diferenciacije v zrele celice.

Oboje, izrazito kratek T_{POT} kot tudi fenomen pospešene repopulacije tumorskih celic (obsevanje, ki uniči številne tumorske celice, sproži nepričakovano hiter razrast preživelih tumorskih celic), ki pomembno vpliva na rezultate zdravljenja z obsevanjem tudi pri drugih vrstah tumorjev, nudi utemeljen razlog za uporabo spremenjenih načinov frakcioniranja obsevanja, torej bolj intenzivne radioterapije (5, 6).

Kot pomemben vidik radioterapije VK ne gre prezreti predvsem v starejši literaturi pogosto omenjanega fenomena anaplastične transformacije tumorja, izzvanega z ionizirajočim sevanjem, katerega incidenca naj bi znašala celo do 30 %. Stališče, ki ga prevzema novejša literatura s tega področja, to možnost izključuje. Kot vzrok za razrast agresivnejših oblik ploščatoceličnega karcinoma po obsevanju omenja žarišča slabše diferenciranega karcinoma, ki niso bila zajeta v bioptičnem vzorcu tkiva, odvzetem iz t. i. hibridnega tumorja. Gre torej za napake, nastale pri vzorčenju (5).

Kemoterapija

Vloga kemoterapije pri zdravljenju VC je slabo raziskana. Opisi uporabe kemoterapevtikov kot samostojnega zdravljenja ali kot dodatka k radioterapiji so omejeni na prikaze posameznih primerov bolnikov, ki ne dopuščajo verodostojne oziroma celovite ocene učinkovitosti te vrste zdravljenja. Vsekakor pa ne smemo prezreti spodbudnih rezultatov posameznih avtorjev (1, 7).

Zdravljenje verukoznega karcinoma v Sloveniji

V slovenskem prostoru sta bili v zadnjem času opravljene in objavljene dve analizi, ki obravnavata problematiko VK.

Izkušnje Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani

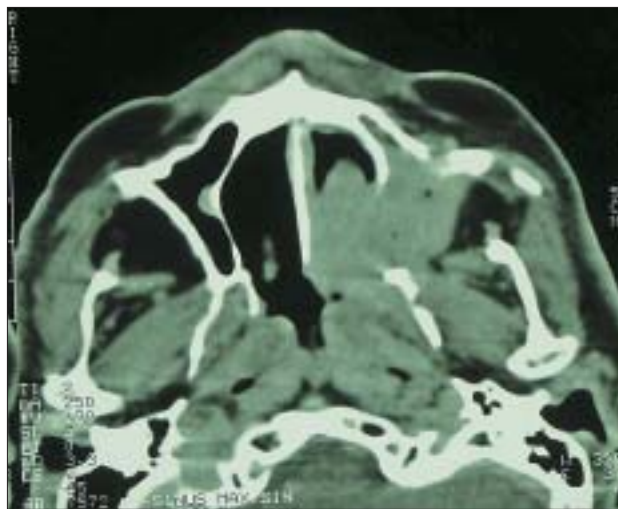
V tem poročilu sta avtorja vrednotila uspehe zdravljenja VK v skupini 22 bolnikov, obravnavanih v obdobju 1979–1994 (8). Najpogostejša umestitev VK je bila grlo, v 17 primerih (glasilke: 15/17 bolnikov), najpogostejše zdravljenje pa je bilo kirurško, v 19 primerih (radioterapija: 3 bolniki, ki so odklonili predlagano operacijo). Pri nobenem izmed operiranih bolnikov ni prišlo do ponovitve bolezni, medtem ko je bilo zdravljenje kar pri dveh od treh obsevanih bolnikov neuspešno. Ohranitveni poseg na grlu je bilo mogoče izvesti pri 71 % bolnikov z VK zgornjega ali osrednjega dela grla. Elektivna disekcija na vratu je bila narejena pri 12 bolnikih, vendar v nobenem primeru ni bilo najti zasevkov v odstranjenih bezgavkah. Pri nobenem izmed bolnikov, zdravljenih (tudi) z radioterapijo, ni prišlo do anaplastične pretvorbe VK. Avtorja zaključujeta, da je kirurško zdravljenje metoda izbora pri zdravljenju VK sluznic področja glave in vratu. Elektivna odstranitev bezgavk na vratu praviloma ni potrebna. Radioterapija predstavlja alternativno možnost v primerih, ko bolniki zavrnejo kirurški poseg (8).

Izkušnje Onkološkega inštituta v Ljubljani

V obdobju 1980–2002 je bilo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani z nekirurškimi načini zdravljenju 13 bolnikov: samo z radioterapijo štirje bolniki, s kombinacijo sočasnega

obsevanja in kemoterapije pa devet bolnikov (9). Dva tumorja sta bila ocenjena kot neoperabilna. Vzroki, da ostali bolniki niso bili operirani, so bili naslednji: ohranitev organa oziroma manjša poškodba, 7; odklonitev predlagane operacije, 2; medicinske kontraindikacije za operacijo, 2. V obsevalno polje je bilo zajeto področje primarnega tumorja z varnostnim robom, ne pa tudi področne bezgavke. Nabor kemoterapevtikov je temeljil na prejšnjih izkušnjah (7) in je vključeval tri zdravila, ki so bile dana v treh zaporednih dneh in v 2–3-tedenskih intervalih: vinblastin, ki naj bi uvodoma povzročil povraten blok celic v mitozii in njihovo kopičanje v fazah G1-, S- in G2-cikla (sinhronizacija); sledila je aplikacija metotreksata in bleomicina, ki sta oba faznospecifični zdravili, najučinkovitejši v fazi S (metotreksat) oziroma fazi G2M (bleomicin) celičnega cikla. Bolniki so med obsevanjem prejeli od enega do tri kroge kemoterapije.

Medtem ko se je bolezen ponovila kar pri treh od štirih samo obsevanih bolnikov (vsi tumorji so bili T2-stadija po UICC-lestvici), je bilo v skupini, zdravljeni z radiokemoterapijo, napredovanje bolezni ugotovljeno le pri enem od devetih bolnikov. Ta je bil zdravljen zaradi neoperabilnega tumorja maksilarnega sinusa in je med obsevanjem prejel en sam krog kemoterapije. Vsi bolniki, ki so bili zdravljeni z dovolj intenzivnim režimom radioterapije in ki so med obsevanjem prejeli dva ali več krogov kemoterapije, so bili ozdravljeni. Kar štirje izmed njih so imeli sicer še operabilne, vendar lokalno napredovale T3- ali T4-tumorje po lestvici UICC, pri enem bolniku pa je bil tumor ocenjen kot neoperabilen (sliki 4 in 5).



Slika 4. Verukozni karcinom levega maksilarnega sinusa, UICC-stadij T4N0. Diagnostični CT-posnetek 62-letnega moškega s šestmesečno anamnezo izmenjujočega se izcedka in zamašenosti leve nosnice ter bolečin po levi strani obraza. Vidna je mehko tkivna masa v levem maksilarnem antrumu z destrukcijo medialne stene, dela zadnje stene in dela alveolarnega grebena. Povečanih bezgavk na vratu ni bilo tipati. Histološka potrditev procesa je uspela šele v tretjem poskusu, po dveh neuspešnih biopsijah, med operacijo po Caldwell-Lucu. Bolnik je odklonil operativno zdravljenje, zato je bil obsevan (ekvivalentna tumorska doza 64.4 Gy), sočasno pa je prejel tudi dva kroga kombinirane kemoterapije (vinblastin, metotreksat, bleomicin). Dosežen je bil popoln odgovor na zdravljenje. Pet let po začetku zdravljenja je bolnik živ in brez znakov bolezni.



Slika 5. Verukozni karcinom srednjega ušesa levo, neoperabilen. 65-letni bolnik je bil predstavljen na Onkološkem inštitutu v Ljubljani po 4,5 leta trajajoči anamnezi občasnega izcedka iz levega ušesa in eni neuspeli verifikaciji papilomatoznega procesa v regionalni bolnišnici. Na pregledu je bilo v levem retroaurikularnem področju videti 5 x 6,5 cm velik eksofitičen, rožnat, centralno nekrotičen tumor. Zunanji sluhovod so zapolnjevale vulnerabilne rožnate granulacije in gnojni izcedek. Prisoten je bil edem uhlja in preaurikularnega področja. Področne bezgavke niso bile tipno povečane. RTG-slika temporalne kosti je pokazala obsežno destrukcijo mastoida, ki je zajemalo tudi bobnično votlino. Tumor je bil ocenjen kot neoperabilen. Bolnik je bil obsevan z ekvivalentno tumorsko dozo 54 Gy in je prejel tri kroge kombinirane kemoterapije (vinblastin, metotreksat, bleomicin), enega tik pred pričetkom obsevanja in dva med obsevanjem. Popoln regres tumorja je bil dosežen že med zdravljenjem. Bolnik je umrl 11 let po začetku zdravljenja zaradi bronhopnevmonije, brez VK. (Foto: prof. dr. Marija Auersperg, dr. med.).

Avtorji zaključujejo, da je pravilno načrtovana in izvedena kemoradioterapija VK prav tako uspešna kot kirurgija. Na tovrstno zdravljenje velja napotiti bolnike z neoperabilno boleznijo, tiste, ki operacijo odklonijo oziroma zanj niso sposobni, in bolnike, pri katerih kirurški poseg vodi do večjih kozmetičnih ali funkcionalnih okvar (9).

Zaključek

Verukozni karcinom sluznic glave in vratu je redek, nizko malignen, vendar lokalno agresiven tumor, ki predstavlja izziv tako za klinika kot patologa. Njuno sodelovanje pri

postavitvi diagnoze je ključno, saj diagnoza VK narekuje specifično kirurško oziroma nekirurško obravnavo. Prav zato vključuje diagnostični postopek – kadar je to potrebno – tudi večkratne zaporedne biopsije. Kirurško zdravljenje je metoda izbora vedno, kadar ne povzroča funkcionalno ali kozmetično pomembnih okvar. V takšnih primerih kot tudi pri bolnikih z neoperabilnimi tumorji oziroma pri bolnikih, ki kirurško zdravljenje odklonijo ali zanj niso sposobni, je na mestu obsevanje v kombinaciji s kemoterapijo. Glede na izkušnje je uspeh pravilno načrtovane in izpeljane sočasne kemoradioterapije VK primerljiv z rezultati kirurškega zdravljenja.

Reference:

1. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *Dermatology* 1995; 32: 1–21.
2. Koch BB, Trask DK, Hoffman HT, Karnell LH, Robinson RA, Zhen W, Menck HR. National survey of head and neck verrucous carcinoma: Patterns of presentation, care, and outcome. *Cancer* 2001; 92: 110–20.
3. Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 2001. Poročilo RR št. 43. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2004.
4. Batsakis JG, Hybels R, Crissman JD, Rice DH. The pathology of head and neck tumors: Verrucous carcinoma, Part 15 (Review). *Head Neck* 1982; 5: 29–38.
5. Tharp ME, Shidnia H. Radiotherapy in the treatment of verrucous carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1995; 105: 391–6.
6. Dische S, Saunders MI, Bennett MH, Wilson GD, McNally NJ. Cell proliferation and differentiation in squamous cancer. *Radiother Oncol* 1989; 15: 19–23.
7. Auersperg M, Us-Krašovec M, Lamovec J, Erjavec M, Benulič T, Porenta-Vraspir O. Chemotherapy – a new approach to the treatment of verrucous carcinoma. *Radiol Jugosl* 1989; 23: 387–92.
8. Aničin A, Šmid L. Verukozni karcinom v področju glave in vratu. In: Šmid L, Zupančič J, Žargi M, Župevc A, eds. Zbornik predavanj 2. kongresa otorinolaringologov Slovenije, Bled 1996. Ljubljana: Med Razgl 1996; 35 (Suppl 6): 229–33.
9. Strojman P, Šoba E, Auersperg M. Nekirurško zdravljenje verukoznega karcinoma glave in vratu. In: Žargi M, Battelino S, Čižmarevič B et al, eds. Zbornik predavanj 4. kongresa otorinolaringologov Slovenije, Otočec 2004. Ljubljana: Med Razgl 2004; 43 (Suppl 3): 259–63.