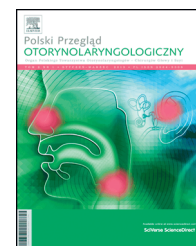


Dostępne online www.sciencedirect.com

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ppotor

Praca pogładowa/Review

Histopatologia i zmiany przedrakowe w raku krtani

Histopathology of the larynx carcinoma and precancerous lesions



Dariusz Kaczmarczyk^{1,*}, Antoni Bruzgielewicz², Ewa Osuch-Wójcikiewicz²

¹Klinika Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Kierownik:

prof. dr hab. med, Alina Morawiec-Sztandera, Łódź, Polska

²Katedra i Klinika Otolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Kierownik:

prof. dr hab. n. med. Kazimierz Niemczyk, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 03.07.2014

Zaakceptowano: 22.07.2014

Dostępne online: 04.08.2014

Słowa kluczowe:

- zmiany przedrakowe
- rak płaskonabłonkowy
- zalecenia

Keywords:

- Precancerous lesions
- Squamous cell carcinoma
- Recommendations

ABSTRACT

Carcinoma of the larynx is the one of the most common malignant diseases. Squamous cell carcinoma are 95% of the laryngeal malignancy, the other malignant neoplasms consist only 5% of them. In this study we present morphological and histopathological types of the SSC of the larynx, the clinical and histopathological management of the precancerous lesion and the treatment recommendations.

© 2014 Polish Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery Society. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Rak krtani jest jednym najczęstszych nowotworów złośliwych, liczba nowych przypadków w 2010 roku na świecie szacowana była na ponad 150 tys., w Europie – ponad 52 tys., a w Polsce – 2180, z czego 1900 przypadków u mężczyzn i 280 u kobiet [1, 2]. Najczęstsze umiejscowienie raka krtani dotyczy nadgłośni i głośni. Występowanie raka krtani uzależnione jest także od regionu geograficznego,

najwięcej przypadków rejestrowanych jest u mężczyzn w Europie południowej i środkowej (10:100 000), w Brazylii, Urugwaju oraz wśród Afroamerykanów w USA. Najniższa zachorowalność występuje w populacji Azji południowo-wschodniej i centralnej Afryce (<1:100 000). Ponad 86% chorych stanowią mężczyźni [2, 3]. Palenie tytoniu oraz spożywanie alkoholu, niezależnie od jego typu, są uważane za główne czynniki ryzyka raka krtani [1, 4]. Uważa się, że raki głośni są bardziej tytoniozależne, a raki okolicy nadgłośniowej bardziej alkoholozależne; przyjmuje się, że

* Adres do korespondencji: Klinika Nowotworów Głowy i Szyi UM, ul. Paderewskiego 4, 93-508 Łódź, Polska.

Adres email: kaczmard@wp.pl (D. Kaczmarczyk).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ppotor.2014.07.007>

2084-5308/© 2014 Polish Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery Society. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

ryzyko wystąpienia raka krtani wzrasta 300x w przypadku współistnienia obu tych czynników.

Typy raka krtani

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w 2005 roku wyróżniła następujące typy raka płaskonabłonkowego krtani:

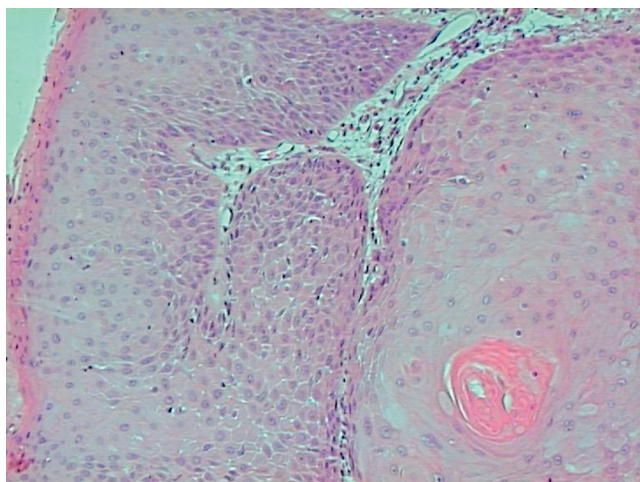
Rak płaskonabłonkowy (*Carcinoma planoepitheliale*)

Rak płaskonabłonkowy krtani stanowi 95% wszystkich nowotworów złośliwych krtani, a pozostałe 5% to nowotwory innego typu. Najczęściej dotyczy okolicy nadgłośnia i głośni, ale może zajmować każdą lokalizację w krtani. Makroskopowo może przedstawiać się jako płaska zmiana o wałowato uniesionych brzegach, jak również może przybierać formę egzofitycznego guza. Często powierzchnia guza jest owrzodziła.

W mikroskopie świetlnym, w masie komórek guza widoczne są różnej wielkości „perły rakowe” (Ryc. 1), które świadczą o rogowaceniu. O inwazyjnym wzroście guza świadczy naciekanie błony podstawnej i rozprzestrzenianie się nowotworu na tkanki głębiej położone, a także naciekanie naczyń i nerwów. Ostatnio podnosi się znaczenie prognostyczne oceny czoła guza, w którym ocenia się zarówno indeks mitotyczny, jak i unaczynienie oraz naciekanie tkanek [5].

Rak płaskonabłonkowy pod względem rogowacenia oraz liczby figur mitotycznych dzieli się na dobrze (G1), średnio (G2) i nisko (G3) zróżnicowany oraz anaplastyczny (G4). Rozpoznanie raka płaskonabłonkowego krtani dla doświadczonego patologa nie stanowi problemu, zwłaszcza jeśli mamy do czynienia z rakiem wysoko dojrzałym.

G1 – rak płaskonabłonkowy wysoko dojrzały (dobrze zróżnicowany); komórki raka przypominają swoim układem nabłonek wielowarstwowy płaski. W raku dobrze zróżnicowanym rogowaceniu ulega ponad 75% komórek, a sam guz przypomina prawidłowy nabłonek płaski.



Ryc. 1 – Wysoko zróżnicowany rak płaskonabłonkowy z „perłą rakową” (ze zbiorów prof. dr. hab. n. med. Józefa Kobosa)

Fig. 1 – Highly diversified squamous cell carcinoma of the “gem of cancer”

G2 – rak płaskonabłonkowy o średnim stopniu dojrzałości (średnio zróżnicowany); widoczny jest pleomorfizm jądrowy oraz liczne figury mitotyczne, w tym mitozy określone jako nieprawidłowe; w tym stopniu dojrzałości rogowacenie jest znacznie słabiej zaznaczone. W raku średnio zróżnicowanym komórki zrogowaciałe stanowią 25–75% komórek, widoczne są w większej liczbie figury podziałowe, często nieprawidłowe.

G3 – rak płaskonabłonkowy nisko zróżnicowany; w obrazie mikroskopowym dominują komórki niedojrzałe oraz liczne figury mitotyczne, ze znaczną liczbą mitoz nieprawidłowych. Stopień rogowacenia może być różny, nie jest on jednak najważniejszym kryterium określenia stopnia dojrzałości guza. Raka nisko zróżnicowanego cechuje duża liczba nieprawidłowych figur podziałowych, a komórki zrogowaciałe stanowią poniżej 25% komórek.

G4 – rak płaskonabłonkowy niezróżnicowany (anaplastyczny); w obrazie mikroskopowym dominują komórki niedojrzałe, niejednokrotnie dla określenia typu nowotworu niezbędne są badania immunohistochemiczne. W raku anaplastycznym indeks mitotyczny jest bardzo wysoki, a komórek zrogowaciałych praktycznie nie znajduje się. W podścielisku widoczna jest proliferacja miofibroblastów, co może świadczyć o neowaskularyzacji, oraz desmoplazja, czyli rozplem komórek podścieliska z włóknieniem. Cechy te świadczą także o inwazyjności raka [1, 3]. W niektórych opracowaniach raki G3 i G4 łączone są w jedną grupę – G3, jako raki nisko zróżnicowane i anaplastyczne.

U pacjentów ze wznową raka krtani po radioterapii często trudno ocenić zróżnicowanie komórek, stąd możemy spotkać się z określeniem Gx – stopień zróżnicowania komórek nie może być oceniony.

Rak płaskonabłonkowy brodawczakowaty (*Verrucosum squamous cell carcinoma*)

Rak płaskonabłonkowy brodawczakowaty, jako histologiczną odmianę raka płaskonabłonkowego, opisał po raz pierwszy Ackerman w 1948 roku, stąd często używany od jego nazwiska eponim – rak Ackermana. Virchow i Mackenzi w 1887 roku rozpoznali ten typ nowotworu w krtani u następcy tronu Prus, Fryderyka III von Hohenzollern.

Rak płaskonabłonkowy brodawczakowaty występuje rzadko i stanowi 1–4% wszystkich przypadków raka płaskonabłonkowego krtani [3]. Spośród wszystkich narządów głowy i szyi rak brodawczakowaty najczęściej występuje w jamie ustnej, krtani jest drugim pod względem częstości występowania narządem tego regionu (15–35%).

Lokalizacja raka brodawczakowatego w krtani najczęściej dotyczy fałdów głosowych, chociaż można go także stwierdzić w okolicy podgłośnia i nadgłośnia, także w części krtaniowej gardła i tchawicy. Makroskopowo jest to zwarty, egzofityczny guz na szerokiej podstawie, pokryty często białym nalotem.

Mikroskopowo stwierdza się wyspy komórek z tworzeniem brodawczakowatych struktur z nabłonka wielowarstwowego płaskiego z cechami rogowacenia. Mitozy są rzadkie i spotykane jedynie w warstwie podstawnej komórek; często spotyka się nacieki z komórek plazmatycznych i limfocytów, z tworzeniem mikroropni, co przypomina obraz obserwowany w reakcjach

na ciało obce. Guz nie naciska podścieliska, a jego wzrost ma charakter bardziej rozprężający. W 10% przypadków spotyka się guzy hybrydowe, które oprócz budowy raka brodawczakowatego zawierają ogniska klasycznego raka płaskonabłonkowego. Jest to bardzo ważne w określeniu potencjalnych możliwości przerzutowania do węzłów chłonnych, gdyż typowy rak brodawczakowaty nie wykazuje tej cechy. Wzrost raka brodawczakowatego jest powolny, a leczeniem z wyboru jest chirurgia lub mikrochirurgia laserowa; odsetek nawrotów wynosi 0–6% [6–8]. Radioterapia ma ograniczone zastosowanie z powodu niskiej wrażliwości tego nowotworu na napromienianie, jedynie 20–50% guzów odpowiada na to leczenie, a nawroty sięgają nawet 80% [9]. Są także doniesienia, że po radioterapii raka brodawczakowatego może dojść do jego transformacji w raka anaplastycznego [9].

Rak płaskonabłonkowy bazaloidny (*Basaloid squamous cell carcinoma*)

Rak płaskonabłonkowy bazaloidny został po raz pierwszy opisany w 1986 roku przez Wain i wsp. jako wariant histologiczny agresywnego wysokodojrzałego raka płaskonabłonkowego [10]. Rozwija się najczęściej w okolicy nadgłośnia i zachyłku gruszkowatym. Makroskopowo przedstawia się zwykle jako pojedynczy owrzodziały guz. Mikroskopowo stwierdza się komponentę płaskonabłonkową i podstawno-komórkową, ta ostatnia zbudowana jest z gęsto upakowanych małych komórek o skąpej cytoplazmie i hiperchromatycznym jądrze. Pomiędzy grupami komórek widoczne są PAS-dodatnie torbielowate przestrzenie oraz ogniska martwicy. Komponenta raka płaskonabłonkowego stanowi niewielką część guza i niekiedy jest ograniczona do ognisk o typie *Carcinoma in situ*. Guz wykazuje bardzo agresywny wzrost, a przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzane są w 80% przypadków. Z tego powodu leczenie operacyjne powinno być uzupełnione radioterapią lub radio-chemioterapią [3].

Rak płaskonabłonkowy brodawkowy (*Papillary squamous cell carcinoma*)

Jest to odmiana raka płaskonabłonkowego o charakterystycznym egzofitycznym wzroście, makroskopowo przypomina brodawki, stąd nazwa nowotworu. W patogenezie tego typu nowotworu znaczenie ogrywa palenie tytoniu i picie alkoholu. Podnoszona jest też rola zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego HPV, chociaż badania potwierdzają, że jedynie 45% guzów może mieć z nim związek [11]. Najczęściej rak brodawkowy zlokalizowany jest w okolicy nadgłośnia, znacznie rzadziej w głośni i podgłośniu.

Makroskopowo guz przypomina polycykliczny, brodawkowy polip, często na cienkiej szypule, chociaż opisywane są guzy na szerokiej podstawie. W obrazie mikroskopowym znajdujemy liczne łącznotkankowo-naczyniowe rdzenie pokryte nowotworowo zmienionym nabłonkiem, w nieznanym stopniu zrogowaciałym. Wewnątrz guza napotkać można liczne drobne wybroczyny krwiste oraz ogniska martwicy. W podścielisku stwierdza się nacieki z komórek plazmatycznych i limfocytów oraz odczyn zapalny – co pogarsza rokowanie [3].

Wzrost guza jest dość szybki, z tego powodu jednym z pierwszych objawów może być duszność. Przerzuty do

węzłów chłonnych szyjnych oraz do płuc występują u 10% chorych. Rokowanie jest dobre, 5-letnie przeżycie szacowane jest na 80%, a nawroty oceniane są na 35% przypadków [3, 11].

Rak wrzecionowatokomórkowy (*Spindle cell carcinoma, sarcomatoid carcinoma*)

Rak wrzecionowatokomórkowy występuje najczęściej w 7. dekadzie życia, a na jego rozwój ma wpływ palenie tytoniu i spożycie alkoholu, ale także wcześniejsza radioterapia. Najczęstsza lokalizacja dotyczy głośni. Makroskopowo guz przyjmuje postać polipa, rzadziej owrzodzenia.

Mikroskopowo guz przypomina włókniakomięsaka, stąd często spotykana nazwa – pseudomięsak (*Pseudosarcoma*), a u pacjentów wcześniej napromienianych spotykane są także elementy o charakterze chrząstniakomięsaka lub kostniakomięsaka, a nawet mięsaka poprzecznie prążkowanego. W nabłonku znajdujemy elementy raka płaskonabłonkowego inwazyjnego albo o charakterze *Carcinoma in situ*. Przerzuty do węzłów chłonnych dotyczą 25% chorych, a przerzuty odległe 5–15% i mają postać raka płaskonabłonkowego, chociaż mogą zawierać także elementy raka wrzecionowatokomórkowego. Dla ustalenia prawidłowego rozpoznania niezbędne są badania immunohistochemiczne; 40–85% komórek wrzecionowatych wykazuje dodatnią reakcję na cytokeratyny, wimentynę, ale także antygeny charakterystyczne dla mezynchymy, takie jak aktyna i desmina.

Rokowanie jest dobre, ale uzależnione od postaci guza – polipowate guzy lepiej rokują niż guzy owrzodziałe. Przeżycia 5-letnie oceniane są na 65–95% [3].

Rak płaskonabłonkowy akantolityczny (*Acantholytic squamous cell carcinoma*)

Rak akantolityczny jest rzadką odmianą raka płaskonabłonkowego, którego charakterystyczną cechą jest utrata połączeń międzykomórkowych w warstwie kolczystej komórek (akantoliza), co w mikroskopie przypomina gruczoły. Najczęstszą lokalizacją w krtani jest okolica nadgłośnia. Leczenie i rokowanie są podobne jak w raku płaskonabłonkowym, chociaż są doniesienia, że jego przebieg może być bardziej agresywny [3, 12].

Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (*Adenosquamous cell carcinoma*)

Jest to agresywna postać raka hybrydowego, mającego cechy zarówno raka płaskonabłonkowego jak i typowego raka gruczołowego. Rozwija się zwykle w okresie 6.–7. dekadzy życia, a czynnikami ryzyka jest palenie tytoniu i spożycie alkoholu. Podkreślany wcześniej wpływ zespołu GERD (*gastroesophageal reflux disease*; choroba refluksowa przełyku) jak dotychczas nie jest udowodniony.

Makroskopowo guz przedstawia się jako polipowaty twór, często z owrzodzeniem. Natomiast w badaniu mikroskopowym stwierdza się dwie komponenty, tj. raka płaskonabłonkowego w formie *Carcinoma in situ* bądź inwazyjnej oraz elementy raka gruczołowego, zwykle w głębszych warstwach guza. Przerzuty mogą zawierać zarówno elementy raka płaskonabłonkowego, jak i raka gruczołowego. O agresywnym przebiegu

może świadczyć fakt, że przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych stwierdza się u 75% chorych, a przerzuty odległe u 25%. Przeżycia 5-letnie sięgają 15–25% chorych [3, 13].

Rak pochewkowy (*Carcinoma cuniculatum*)

Rak pochewkowy jest niezwykle rzadką odmianą raka płaskonabłonkowego, a w obrębie głowy i szyi występuje sporadycznie, dotychczas opisano kilka przypadków tego nowotworu w krtani. Pierwszy opis tego nowotworu podał Aird w 1954 roku. Rak pochewkowy traktowany jest niekiedy jako endofityczna postać raka brodawczakowatego. Makroskopowo przedstawia się jako dobrze odgraniczony od otoczenia guz. W obrazie mikroskopowym obserwuje się liczne rozgałęzione pochewki pokryte zrogowaciałym nabłonkiem. Pochewki wypełnia zwykle martwiczo-ropna treść. Często dochodzi do wtórnych infekcji w obrębie pochewek guza, stąd obserwowane w mikroskopie nacieki zarówno z limfocytów, komórek plazmatycznych, jak i granulocytów, które mogą tworzyć mikroropnie. Podkreślana jest tu możliwa etiologia wirusowa (HPV). Leczeniem z wyboru jest chirurgia, radioterapia nie ma zastosowania z uwagi na oporność guza na napromienianie. Guz rzadko daje przerzuty, rośnie raczej, niszcząc tkanki otaczające poprzez endofityczny wzrost [14, 15].

Guzy neuroendokrynne

Neuroendokrynne guzy krtani są nowotworami wywodzącymi się z neuroektodermalnych komórek układu APUD/DNES (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation/Dispersed Neuroendocrine System*) i stanowią nie więcej niż 1% wszystkich nowotworów krtani. Pierwszy opis neuroendokrynnych guzów krtani podali Blanchard i Saunders 1955 roku. Obecnie *Office of Rare Diseases of the National Institutes of Health* wyróżnia 71 typów neuroendokrynnych guzów krtani, które sklasyfikowane są na podstawie badań elektronomikroskopowych i immunohistochemicznych.

Ogólnie biorąc, komórki układu APUD/DNES są komórkami z pogranicza tkanki nerwowej i nabłonkowej, wywodzącymi się z neuroektodermi, stąd guzy neuroendokrynne klasyfikowane są do 2 grup – guzy wywodzące się z komórek o przewodze cech nabłonkowych:

- 1) typowy rakowiak
- 2) atypowy rakowiak
- 3) neuroendokrynnny rak drobnokomórkowy
oraz guzy wywodzące się z komórek o przewodze cech nerwowych:

- 1) paraganglioma.

Pozostałe typy guzów neuroendokrynnych występują niezwykle rzadko [16–20].

Inne nowotwory krtani

Chrzęstniakomiesak krtani (*Chondrosarcoma*)

Najczęściej występującym guzem w tej grupie jest chrzęstniakomiesak krtani (*Chondrosarcoma*), który stanowi 0,2–0,5%

guzów nowotworowych krtani, ale aż 75% mięsaków krtani. Leczeniem z wyboru jest chirurgia, w przypadku małych guzów – chirurgia laserowa, w przypadku guzów dużych – całkowite usunięcie krtani. Rokowanie w przypadkach *chondrosarcoma* jest dobre, 10-letnie przeżycia sięgają 95% [21–23].

Rak gruczołowy krtani (*Adenocarcinoma*)

Rak gruczołowy krtani (*Adenocarcinoma*) stanowi rzadką postać raka krtani. Wywodzi się z nabłonka gruczołowego kieszonki krtaniowej. Leczenie chirurgiczne jest leczeniem z wyboru [24].

Czerniak krtani (*Melanoma malignum*)

Czerniak błony śluzowej krtani rozwija się niezwykle rzadko, częściej u mężczyzn w okresie 6.–7. dekady życia, a punktem wyjścia są zmiany barwnikowe błony śluzowej. Najczęstsza lokalizacja to okolica nadgłośniowa. Przebieg nowotworu jest bardzo agresywny, u 80% chorych w chwili rozpoznania stwierdza się przerzuty do węzłów chłonnych. Rokowanie jest niepomyślne, 5-letnie przeżycie szacuje się na mniej niż 20% przypadków [3, 25].

Szpiczak pozaszpikowy (*Extramedullary plasmocytoma*)

Szpiczak pozaszpikowy jest rzadkim nowotworem w obrębie krtani. Jest to powoli rosnący guz pokryty niezmienną błoną śluzową. Nieznacznie częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (1,6:1). Chirurgia ma zastosowanie w leczeniu małych guzów, w przypadku większych guzów znalazła zastosowanie radioterapia [3, 26].

Guzy przerzutowe

Guzy przerzutowe do krtani stanowią rzadkie przypadki opisywane w literaturze i oceniane są na 0,04–0,9% wszystkich nowotworów krtani. Najczęstszym punktem wyjścia są nowotwory skóry, zwłaszcza czerniak – 39,1%, nerek – 13,3%, sutka – 9,2%, płuc – 7,5%, prostaty – 6,7%, jelita grubego – 3,3%, żołądka – 2,5% oraz inne – 18,4%. Przerzuty nowotworów do krtani powstają najczęściej drogą krwionośną, co zwykle związane jest z rozsiewem choroby, a rokowanie w tych przypadkach jest niepomyślne [3].

Zmiany przedrakowe

Istotnym problemem dla diagnostyki patologicznej i kliniki raka krtani jest właściwa interpretacja zmian nabłonkowych określanych jako zmiany przedrakowe. Według WHO, są to ogniskowe zmiany morfologiczne, niosące ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego. Z punktu widzenia klinicznego za zmiany przedrakowe uważa się takie zmiany patologiczne, w obrębie których nowotwór złośliwy powstaje znacznie częściej, niż by to wynikało z częstości przypadkowego współlistnienia tych procesów chorobowych. Z histopatologicznego punktu widzenia zmianę przedrakową rozpoznaje się wówczas, gdy w obrazie mikroskopowym istnieją wykładniki morfologiczne rozpoczynającego się

procesu karcynogenezy. Za zmiany przedrakowe w krtani z punktu widzenia klinicznego uważane są leukoplakia, przewlekłe przerostowe zapalenie krtani oraz erytroplakia, którą w krtani spotyka się niezmiernie rzadko.

Leukoplakia (Leukoplakia)

Leukoplakia, czyli rogowacenie białe, jest według WHO białą plamą lub tarczką, która nie może być scharakteryzowana klinicznie lub patologicznie jako jakakolwiek inna choroba. Leukoplakia nie jest terminem histopatologicznym, a jedynie opisowym terminem klinicznym. Pierwszy użył tej nazwy Schwimmer 1877 roku w odniesieniu do białej plamy na języku. Leukoplakia krtani stwierdzana jest u 81% starszych mężczyzn [27]. Histologicznie stwierdza się w niej nabłonek wielowarstwowy płaski rogowaciejący, często z oznakami rozrostu, rzadziej zaniku. Rogowacenie (*keratosis*) obejmuje jedynie powierzchowną warstwę komórek nabłonka. Rogowacenie może przyjąć formę rogowacenia nadmiernego (*hyperkeratosis*), wtedy warstwa zrogowaciała jest pogrubiała, rogowacenia niepełnego (*parakeratosis*) – w obrębie warstwy zrogowaciałej obecne są jądra komórkowe, rogowacenia przedwczesnego (*dyskeratosis*) – w warstwach głębszych nabłonka znajdują się pojedyncze zrogowaciałe komórki lub ich skupiska. Rogowacenie, w przeciwieństwie do leukoplakii, nie powinno być używane jako rozpoznanie makroskopowe (kliniczne), gdyż jest to rozpoznanie histopatologiczne. Modzelowatość (*pachydermia*) jest określeniem makroskopowym (klinicznym), czasami stosowanym w odniesieniu do zmian o charakterze egzofitycznym, które zajmują dużą powierzchnię błony śluzowej, zazwyczaj w spoidle tylnym krtani.

W większości przypadków chorzy z leukoplakią to palacze tytoniu, nierzadko również nadużywający alkoholu. Wysoce prawdopodobny w patogenezie leukoplakii jest udział zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego HPV – do 37% chorych oraz zespół GERD [27]. Leukoplakia częściej stwierdzana jest na fałdach głosowych (Ryc. 2), rzadziej na fałdach przedsionka i w spoidle tylnym krtani. Leukoplakii mogą towarzyszyć inne zmiany kliniczne, takie jak: przewlekłe przerostowe zapalenie krtani, polipy krtani, zmiany o charakterze obrzęków błony śluzowej, brodawczaki czy

ziarniniaki. Ogniska leukoplakii w krtani mogą przyjmować formę płaską lub egzofityczną, dobrze odgranicezoną od otoczenia, białego lub szarego koloru. Dysplazja w preparatach leukoplakii stwierdzana jest w 33%, a ryzyko przemiany złośliwej w zależności od stopnia dysplazji może wynosić nawet 40% przypadków [27-32].

Erytroplakia (Erythroplakia)

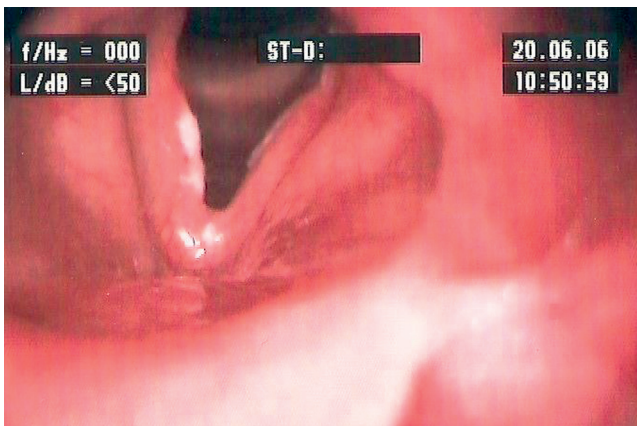
Erytroplakia jest terminem klinicznym (makroskopowym). Według WHO, erytroplakia jest to zmiana na błonie śluzowej objawiająca się jako jaskrawo czerwona, aksamitna tarczka, której nie można scharakteryzować klinicznie lub patologicznie jako jakakolwiek inną chorobę. Czasami zmiany mogą być lekko wklęsłe, a ich granice mogą być ostre lub zatarte. Mikroskopowo jest widoczny zanikowy nabłonek, w którym prawie zawsze obecne są cechy dysplazji łagodnej bądź umiarkowanej – 9%, ciężkiej dysplazji i *Carcinoma in situ* – 40% lub rak inwazyjny – 51% [33].

Przewlekłe przerostowe zapalenie krtani (*Laryngitis chronica hypertrophica*)

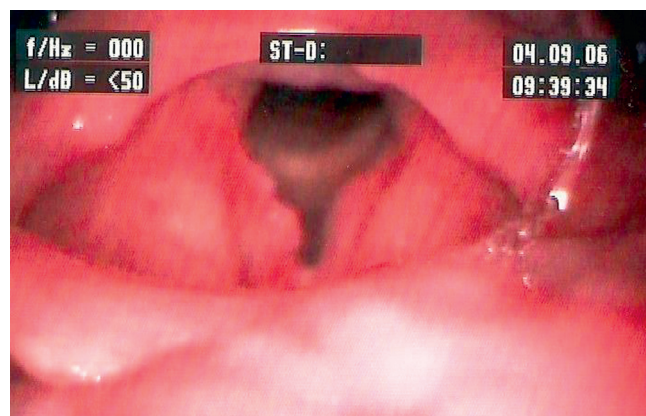
Rozwija się na podłożu nieżytowego zapalenia krtani, zmiany w obrębie tkanki łącznej błony podśluzowej są o wiele silniej wyrażone, podobnie jak zmiany obrzękowe. W tej postaci zapalenia krtani zaznaczają się wyraźnie zmiany w obrębie nabłonka, który ulega rozrostowi aż do wytworzenia tworów przypominających guzy krtani. W obrazie laryngoskopowym fałdy głosowe wykazują znaczne nierówności i zgrubienia, zwłaszcza w przednim odcinku głośni. Podobne zgrubienia błony śluzowej mogą tworzyć się w spoidle tylnym krtani, na wyrostkach głosowych oraz fałdach przedsionka. Symetryczne zgrubienia fałdów przedsionka mogą osiągać tak znaczne rozmiary, że przykrywają całkowicie fałdy głosowe (Ryc. 3).

Zmianom przedrakowym zazwyczaj towarzyszy chrypka, jednak możliwy jest także przebieg bezobjawowy. Dusznosc występuje niezmiernie rzadko, jeżeli już, to jest raczej obserwowana w przewlekłym przerostowym zapaleniu krtani.

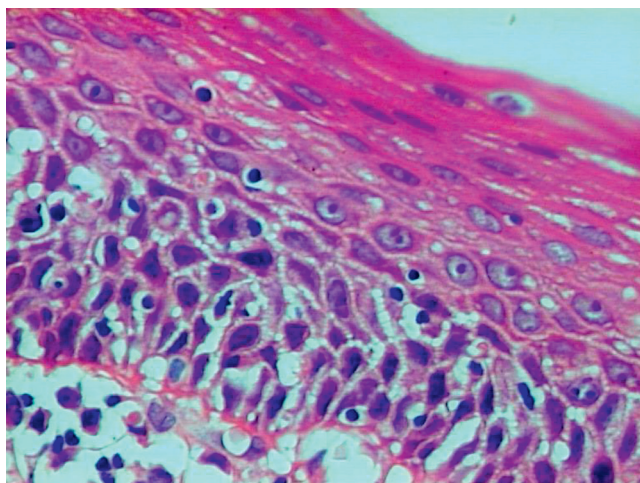
Nie ma cech klinicznych, które w sposób jednoznaczny wskazywałyby na obecność w leukoplakii, przerostowym



Ryc. 2 – Leukoplakia
Fig. 2 – Leukoplakia

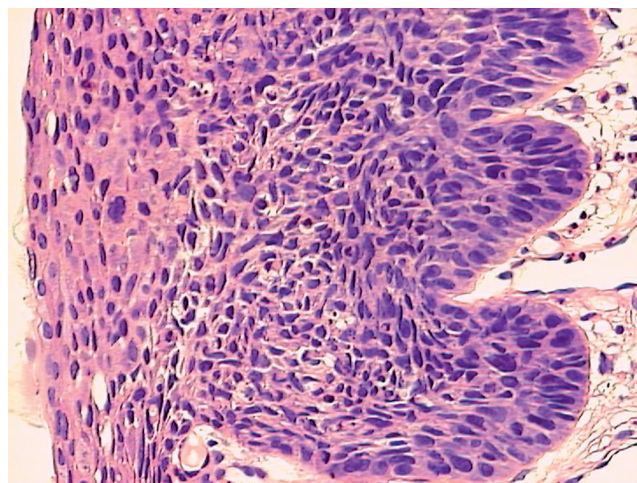


Ryc. 3 – Przewlekłe przerostowe zapalenie krtani
Fig. 3 – Chronic hypertrophic laryngitis



Ryc. 4 – Łagodna dysplazja (ze zbiorów prof. dr. hab. n. med. Józefa Kobosa)

Fig. 4 – Mild dysplasia



Ryc. 5 – Ciężka dysplazja (ze zbiorów prof. dr. hab. n. med. Józefa Kobosa)

Fig. 5 – Severe dysplasia

przewlekłym zapaleniu krtani czy erytroplakii dysplazji czy raka, dlatego każda zmiana tego typu powinna być traktowana jako potencjalnie złośliwa, radykalnie usunięta i zweryfikowana histopatologicznie.

Z histopatologicznego punktu widzenia to dysplazja jest rzeczywistą zmianą przedrakową. W dysplazji są obecne liczne nieprawidłowości jąder komórkowych (powiększenie, polimorfizm, nierównomierność wybarwienia), dezorganizacja dojrzewania komórek (liczne figury podziału mitotycznego) i zaburzenia samej struktury uwarstwienia nabłonka. W zależności od stopnia nasilenia zmian wewnątrz nabłonkowych rozróżnia się dysplazję łagodną, umiarkowaną lub ciężką. Dysplazja łagodna – zmiany zajmują 1/3 przypadkową część nabłonka (Ryc. 4), dysplazja umiarkowana – zmiany zajmują do 2/3 grubości nabłonka, dysplazja ciężka – zmiany zajmują powyżej 2/3 grubości nabłonka (Ryc. 5). W tabeli I przedstawiono porównanie różnych klasyfikacji zmian wewnątrz nabłonkowych.

Leczenie stanów przedrakowych powinno obejmować usunięcie zmiany, w przypadku zmian o charakterze SIN1 – chordektomię typu I, a w przypadku zmiany SIN2-SIN3 lub nawrotu zmiany SIN1 – chordektomię o szerszym zasięgu. Pacjenci po operacji wymagają regularnych kontroli, z jednoczesną eliminacją czynników ryzyka, które mogą doprowadzić

do nawrotu lub złośliwej przemiany. Radioterapia w zmianach przedrakowych jest przeciwwskazana, może wręcz indukować proces nowotworowy.

Przemiana zmian dysplastycznych w raka jest procesem charakteryzującym się niepojętym rozrostem komórek atypowych z ich zdolnością do naciekania.

Nabłonek prawidłowy → dysplazja → *Carcinoma in situ* → rak inwazyjny

Rak przedinwazyjny – jest nowotworem ograniczonym do nabłonka, bez przekroczenia błony podstawnej nabłonka.

Rak inwazyjny – jest procesem nowotworowym, w którym dochodzi do przekroczenia błony podstawnej nabłonka przez komórki nowotworowe, ich rozprzestrzeniania się i naciekania podścieliska (Ryc. 6).

Podsumowanie

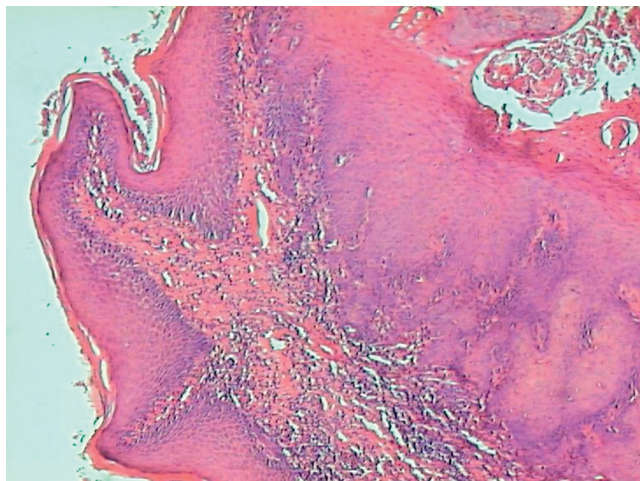
Rak krtani jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych. Liczba nowych przypadków w 2010 roku na świecie szacowana była na ponad 150 tys., w Europie – ponad 52 tys., a w Polsce – 2180, z czego 1900 przypadków u mężczyzn i 280 u kobiet. Najczęstsze umiejscowienie raka krtani dotyczy nadgłośni i głośni.

Tabela I – Porównanie różnych klasyfikacji zmian wewnątrz nabłonkowych
Table I – Comparison of different classification intraepithelial changes

Klasyfikacja WHO 2005	Neoplazja wewnątrz nabłonkowa (SIN [*])	Klasyfikacja z Ljubljany (SIL)
Hiperplazja płaskonabłonkowa		Hiperplazja płaskonabłonkowa (prosta)
Łagodna dysplazja	SIN 1	Podstawno/przypadkowo komórkowa hiperplazja
Umiarkowana dysplazja	SIN 2	Atypowa hiperplazja
Ciężka dysplazja	SIN 3	Atypowa hiperplazja
<i>Carcinoma in situ</i>	SIN 3	<i>Carcinoma in situ</i>

* SIN – Squamous Intraepithelial Neoplasia

** SIL – Squamous Intraepithelial Lesion



Ryc. 6 – Rak inwazyjny (ze zbiorów prof. dr. hab. n. med. Józefa Kobosa)

Fig. 6 – Invasive cancer

Najczęściej występujący rak płaskonabłonkowy krtani dzieli się na dobrze (G1), średnio (G2) i nisko (G3) zróżnicowany oraz anaplastyczny (G4). U pacjentów ze wznową raka krtani po radioterapii stopień zróżnicowania komórek nie może być oceniony (Gx).

Istotnym problemem dla diagnostyki patologicznej i kliniki raka krtani jest właściwa interpretacja zmian nabłonkowych określanych jako zmiany przedrakowe.

Nie ma cech klinicznych, które w sposób jednoznaczny wskazywałyby na obecność dysplazji czy raka w leukoplakii, przerostowym przewlekłym zapaleniu krtani czy erytroplakii. Dlatego każda zmiana tego typu powinna być traktowana jako potencjalnie złośliwa, radykalnie usunięta i zwerfikowana histopatologicznie.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Praca w ramach realizacji projektu rozwojowego Nr 13-0101-10 finansowego z funduszy NCBiR.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Licitra L, Bernier J, Grandi C, Locati L, Merlano M, Gatta G, et al. Cancer of the larynx. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47:65–80.
- [2] Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Warszawa: Studio Mediana; 2013.
- [3] Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and Genetics Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2005.
- [4] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR; 2007 http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/Second_Expert_Report_full.pdf.
- [5] Starska K, Kulig A, Łukomski M. Tumor front grading in prediction of survival and lymph node metastases in patients with laryngeal carcinoma. *Adv in Med Scie* 2006;51:200–204.
- [6] Wiatr M, Składzień J, Kurzyński M. Retrospektywna ocena wyników leczenia chorych operowanych z powodu raka brodawkowatego krtani. *Otarynolaryngologia* 2004;3:69–72.
- [7] Varshney S, Singh J, Saxena RK, Kaushal A, Pathak VP. Verrucous carcinoma of larynx. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;56:54–56.
- [8] Bieniek A, Cisko M, Matusiak Ł, Woźniak Z, Maj J, Barancewicz-Łosek M, et al. Rak brodawkujący (carcinoma verrucosum) – przegląd objawów klinicznych i histologicznych. *Post Dermatol Alergol* 2006;23:57–66.
- [9] Smith RR, Kuhajda FP, Harris AE. Anaplastic transformation of verrucous carcinoma following radiotherapy. *Am J Otolaryngol* 1985;6:448–452.
- [10] Wain SL, Kier R, Vollmer RT, Bossen EH. Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx, and larynx: report of 10 cases. *Hum Pathol* 1986;17:1158–1166.
- [11] Lewis Jr JS. Not Your Usual Cancer Case: Variants of Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Head and Neck Pathol* 2011;5:23–30.
- [12] Gu X, Jiang R, Fowler MR. Acantholytic Squamous Cell Carcinoma in Upper Aerodigestive Tract: Histopathology, Immunohistochemical Profile and Epithelial Mesenchymal Transition Phenotype Change. *Head Neck Pathol* 2012;6:438–444.
- [13] Ferlito A. A pathologic and clinical study of adenosquamous carcinoma of the larynx. Report of four cases and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1976;30:379–389.
- [14] Powała A, Wiśliński P. Rak pochwowy krtani – opis przypadku. *Post Nauk Med* 2010;8:649–651.
- [15] Puxeddu R, Cocco D, Parodo G, Mallarini G, Medda M, Brennan PA. Carcinoma cuniculatum of the larynx: a rare clinicopathological entity. *J Laryngol Otol* 2008;122:1118–1123.
- [16] Osuch-Wójcikiewicz E. Neuroendokrynne raki krtani. *Otolaryngol Pol* 1993;47:502–505.
- [17] Kuang-Liang Hung, Shyh-Kuan Tai, Shyue-Yih Chang, Wing-Yin Li. An Easily Misinterpreted Diagnosis of Laryngeal Tumor-atypical Carcinoid. *J Chin Med Assoc* 2003;66:693–697.
- [18] Ebihara Y, Watanabe K, Fujishiro Y, Nakao K, Yoshimoto S, Kawabata K, et al. Carcinoid tumor of the larynx: clinical analysis of 33 cases in Japan. *Acta Otolaryngol* 2007;559 (Suppl):145–150.
- [19] Ferlito A, Silver CE, Bradford CR, Rinaldo A. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: an overview. *Head Neck* 2009;31:1634–2146.

- [20] Pesce C, Tobia-Gallelli F, Toncini C. APUD cells of the larynx. *Acta Otolaryngol* 1984;98:158-162.
- [21] Sauter A, Bersch C, Lambert KL, Hörmann K, Naim R. Chondrosarcoma of the Larynx and Review of the Literature. *Anticancer Research* 2007;27:2925-2930.
- [22] Thompson LD, Gannon FH. Chondrosarcoma of the larynx: a clinicopathologic study of 111 cases with a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2002;26:836-851.
- [23] Buda I, Hod R, Feinmesser R, Shvero J. Chondrosarcoma of the larynx. *IMAJ* 2012;14:681-684.
- [24] Ebru T, Omer Y, Fulya OP, Ufuk U, Kemal K. Primary mucinous adenocarcinoma of the larynx in female patient: a rare entity. *Ann Diagn Pathol* 2012;16:402-406.
- [25] Amin HH, Petruzzelli GJ, Husain AN, Nickoloff BJ. Primary malignant melanoma of the larynx. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:271-273.
- [26] Pinto JA, Sônego TB, Spadari Artico M, de Farias Aires Leal C, Bellotto S. Extramedullary plasmacytoma of the larynx. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2012;16:410-413.
- [27] Kaczmarek J. Zmiany i stany przednowotworowe raków płaskonabłonkowych jamy ustnej i górnych dróg oddechowych. *Postępy w chirurgii głowy i szyi* 2004;2:15-31.
- [28] Gale N, Michaels L, Luzar B, Poljak M, Zidar N, Fischinger J, et al. Current review on squamous intraepithelial lesions of the larynx. *Histopathol* 2009;54:639-656.
- [29] Dispenza F, De Stefano A, Marchese D, Martines F, Dispenza C. Management of laryngeal precancerous lesions. *Auris Nasus Larynx* 2012;39:280-283.
- [30] Kizil Y, Aydil U, Yilmaz M, Ekinci Ö, Güzeldir OT, Savas VA, et al. Vocal Cord Leukoplakia: Characteristics and Pathological Significance. *Int J Phonosurg Laryngol* 2012;2:9-13.
- [31] Eckel HE, Raunik W, Rogatsch H. Laryngeale intraepitheliale Neoplasien. *Laryngorhinootologie* 2008;87:425-438.
- [32] Neville BW, Day TA. Oral Cancer and Precancerous Lesion. *CA Cancer J Clin* 2002;52:195-215.
- [33] Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer* 1975;36:1021-1028.