

Učestalost displastičnih promjena grkljana u patohistološkom materijalu od 2010. do 2017. godine u KBC-u Split

Ušljebrka, Mislav

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:624518>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-09**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Mislav Ušljebrka

**Učestalost displastičnih promjena grkljana u patohistološkom materijalu od 2010. do
2017. godine u KBC-u Split**

Diplomski rad

Akadska godina 2017./2018.

Mentor:

Doc. dr. sc. Mirko Kontić, dr. med.

Split, srpanj 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Mislav Ušljebrka

**Učestalost displastičnih promjena grkljana u patohistološkom materijalu od 2010. do
2017. godine u KBC-u Split**

Diplomski rad

Akadska godina 2017./2018.

Mentor:

Doc. dr. sc. Mirko Kontić, dr. med.

Split, srpanj 2018.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Anatomija grkljana	2
1.2. Embriologija grkljana.....	3
1.3. Fiziologija grkljana.....	3
1.4. Maligni tumori larinksa	4
1.4.1. Epidemiologija.....	4
1.4.2. Etiologija.....	4
1.4.3. Patologija	4
1.4.4. TNM klasifikacija	5
1.5. Benigne promjene	7
1.6. Displazije	7
1.7. Dijagnostika	8
1.8. Kronični laringitis.....	9
1.8.1. Definicija.....	9
1.8.2. Epidemiologija.....	9
1.8.3. Etiologija.....	9
1.8.4. Dijagnoza	9
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	10
3. MATERIJALI I METODE	12
3.1. Ispitanici	13
3.2. Materijali.....	13
4. REZULTATI	14
5. RASPRAVA.....	21
6. ZAKLJUČAK.....	24
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	26
8. SAŽETAK.....	30
9. SUMMARY.....	32
10. ŽIVOTOPIS.....	34

Zahvaljujem se mentoru doc. dr. sc. Mirku Kontiću na posvećenom vremenu, stručnoj pomoći i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada. Zahvaljujem i profesorici Katarini Vilović na stručnoj pomoći kod pribavljanja medicinske dokumentacije. Zahvaljujem svojoj obitelji na podršci tijekom studija. Hvala dragim prijateljima i kolegama.

1.1. Anatomija grkljana

Grkljan se nalazi u prednjem gornjem dijelu vrata između trećeg i šestog vratnog kralješka (1).

Skelet grkljana tvore čvrste, neparne hijaline hrskavice, tiroidna i krikoidna, parne aritenoidne hrskavice i neparni - elastični fibrokartilaginozni epiglotis. Dvije preostale male hrskavice, štapičasta (*cartilago cuneiformis*) i rožasta (*cartilago corniculata*) nemaju veću važnost u funkciji grkljana (1).

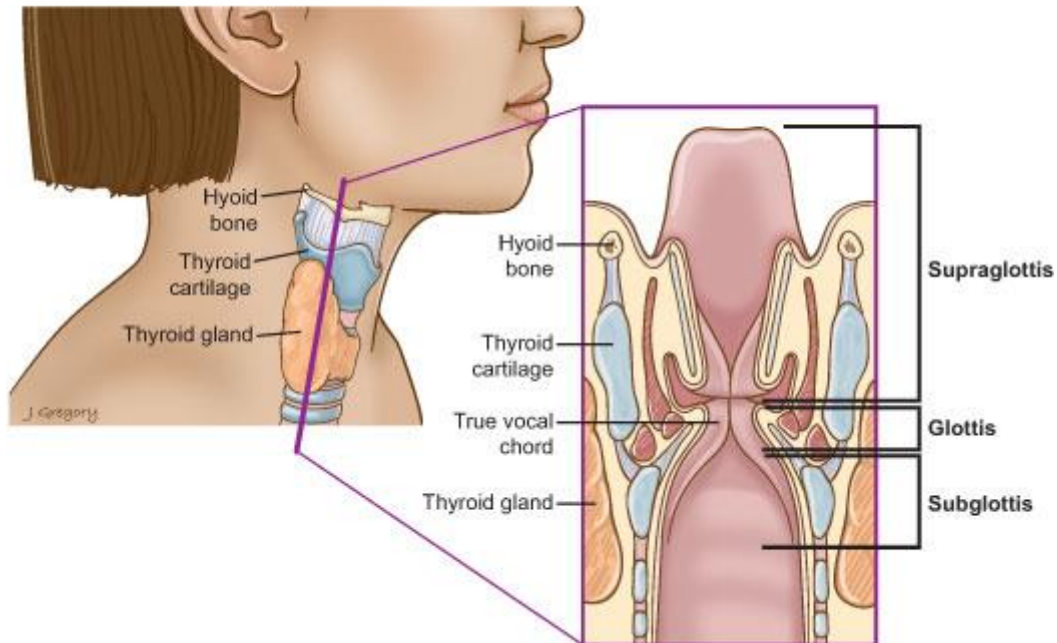
Mišići grkljana dijele se na vanjske i unutarnje. Vanjski vežu grkljan s okolnim strukturama vrata, omogućuju mu kretanje u kranijalnom ili kaudalnom smjeru ili ga fiksiraju tijekom fonacije. Unutarnji mišići grkljana dijele se u dvije skupine: aduktore koji zatvaraju glotis i mišić abduktor (*posticus*), koji otvara glotis. Abduktor je mišić respiracije dok su aduktori mišići fonacije (1).

Sluznica pokriva čitavu površinu šupljine larinksa. Tunica mucosa prirasla je uz podlogu: na glasnicama, epiglotisu, subglotisute na štapičastoj i rožastoj hrskavici. Ispod epitela i površine elastičnog sloja (ligamenata) nalazi se Reinkeov sloj veziva, osobito na slobodnim rubovima glasnica koji se širi na njihove gornje plohe. Višeslojni pločasti epitel pokriva glasnice i gornji dio vestibuluma larinksa. Pojavljuje se tek nakon rođenja, a starenjem se širi na ostale dijelove grkljana, osobito nakon 40-te godine života i kod kronične iritacije sluznice larinksa. Višeredni cilindrični epitel s trepetljikama prekriva svu ostalu sluznicu šupljine grkljana (2, 3).

Laringealni ogranaci gornje i donje tireoidne arterije te krikoidni ogranaci gornje tireoidne arterije opskrbljuju grkljan arterijskom krvlju, a prate ih odgovarajuće vene. Larinks inerviraju ogranaci nervusa vagusa: gornji i donji (povratni) laringealni živac. Rubovi glasnica dijele limfni sustav larinksa na dva dijela. Prvi je supraglotski dio koji se drenira u gornje duboke cervikalne limfne čvorove te drugi, subglotski, koji se drenira u donje duboke cervikalne limfne čvorove. Glasnice gotovo da nemaju limfne žilice zbog čega se glotički malignomi sporije šire i metastaziraju (2).

Klinički razlozi urokovali su podjelu grkljana na tri anatomske regije: 1) supraglotis - lingvalna i laringealna ploha epiglotisa, ariepiglotski nabori, aritenoidi, ventrikularni nabori i Morgagnijev ventrikul; 2) glotis- vokalni nabori, prednja i stražnja komisura; 3) subglotis prostire se od donje granice glotisa do donjeg ruba krikoidne hrskavice (Slika 1.). Gornji dio

grkljana prekriven je mnogoslojnim pločastim epitelom, dok su donji dio vestibuluma te srednja i donja etaža prekriveni dišnim trepetljikavim cilindričnim epitelom (1).



Slika 1. Prikaz anatomije grkljana s podjelom na regije

Preuzeto s: <https://headandneckcancerguide.org>

1.2. Embriologija grkljana

Supraglotična regija grkljana potječe od trećeg škružnog luka, dok srednji i donji dio grkljana, glottis i subglottis potječu od četvrtog i petog škružnog luka (4).

1.3. Fiziologija grkljana

Primarne i vitalne funkcije grkljana su dišna i zaštitna. Grkljan je dio tubularnog sustava za izmjenu zraka s plućima tijekom respiratornih pokreta. Pokretima laringealnih mišića regulira se veličina otvora glottisa, a kontrakcijom vanjskih mišića grkljan se tijekom udisaja spušta prema dolje te tako povećava negativni tlak u prsnoj koži što pospješuje disanje.

Zaštitna funkcija grkljana zasniva se na mehanizmu sfinktera koji se tijekom evolucije razvio u svrhu zaštite dišnih putova od aspiracije stranih tijela. Fonacija, kao sekundarna uloga, razvila se iz refleksnog zatvaranja grkljana, razvojem središnjeg živčanog sustava i boljom diferencijacijom perifernih organa (1).

1.4. Maligni tumori larinksa

1.4.1. Epidemiologija

Rak grkljana obuhvaća oko 2-5 % svih zloćudnih tumora u organizmu i 23% svih malignih tumora glave i vrata (5). Od njega mnogo češće obolijevaju muškarci nego žene (1). Srednja dob u vrijeme dijagnosticiranja prekancerozne lezije je pet do deset godina niža nego kod oboljelih od karcinoma grkljana (6).

1.4.2. Etiologija

Njegovu razvoju pogoduju pušenje i konzumiranje alkohonih pića, ionizacijsko zračenje, mehaničko i termičko oštećenje sluznice grkljana te kronične upale. Veliki broj epidemioloških studija upućuje na uzročnu vezu pušenja i raka dišnih puteva. Osim djelovanja kancerogenih tvari iz duhana, posredan utjecaj pušenja na razvoj zloćudnih tumora bi se mogao opravdati oštećenjem obrambenih mehanizama dišnih puteva (1). Pojedini autori pronašli su vezu između karcinoma grkljana i izloženosti azbestu što upućuje na to da je rad s određenim tvarima predisponirajući čimbenik razvoja karcinoma larinksa (6).

Rak se nerijetko razvije i u bolesnika koji boluju od kroničnog laringitisa (1). Teza o ulozi infekcije HPV-om visokog rizika još u potpunosti nije razjašnjena mada se HPV ipak javlja u manjem broju slučajeva (7).

1.4.3. Patologija

Zloćudne tumore grkljana prema lokalizaciji svrstavamo u supraglotičke, glotičke i subglotičke. Opravdanost takve podjele tumora leži u tom da se tumori tih lokalizacija razlikuju po simptomima, načinu širenja i prognozi. Zloćudni tumori supraglotičkoga područja mogu se dulje vrijeme očitovati nekarakterističnim simptomima. Bolesnici se često žale na poremećaj gutanja (disfagija), a kasnije i na bolno gutanje (odinofagija) kao najčešću posljedica perihondritisa koji se javlja kod uznapredovalih tumora. Tumori glotičkog područja smješteni su na glasnicama. Vrlo rano uzrokuju promuklost pa se obično i rano dijagnosticiraju. Pravilo je da se svakome bolesniku u kojega promuklost traje dulje od dva tjedna pregleda grkljan. Subglotičko područje najjuži je dio grkljana. Prvi simptom tumora toga područja obično je

inspiratorni stridor popraćen uvlačenjem juguluma, supraklavikularnih jama, interkostalnih prostora i epigastrija. Vrlo brzo zbog suženja dišnog puta može nastati i respiracijska insuficijencija (1).

Uznapredovali tumori koji zahvaćaju sva tri odjeljka nazivaju se transglotičkima (7). Diferencijacija tumora obično se procjenjuje stupnjem (*gradus*) I-III. Stupanj diferencijacije smatra se značajnim prognostičkim čimbenikom. Karcinom vretenastih stanica (lat. *Carcinoma fusocellulare* – engl. *Spindle cell carcinoma*) poseban je histološki oblik slabo diferenciranoga planocelularnog karcinoma (*gradus* – G III). Verukozni karcinom (lat. *Carcinoma verrucosum*) je druga značajna inačica planocelularnog karcinoma grkljana. Radi se o plitko invazivnom tumoru, bradavičastog izgleda s izrazitim orožavanjem. Taj tip pločastog karcinoma raste sporo, lokalno destruiira okolne strukture, ali ne stvara metastaze (7).

1.4.4. TNM klasifikacija

Najznačajniji, univerzalni sustav stupnjevanja tumorske bolesti predstavlja TNM klasifikacija. Dvije organizacije za borbu protiv raka zalužne za ovu klasifikaciju su europski UICC (*International Union Against Cancer*) i američki AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) (8,9). Ovaj sustav definira opseg primarnog tumora (T), zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova (N) te pojavu udaljenih metastaza (M).

Tablica 1. TNM klasifikacija (UICC, 2016.)

T - primarni tumor
Tx - nije zadovoljen minimum zahtjeva za procjenu primarnog tumora
To - nema primarnog tumora
Tis - karcinom in situ
Supraglotis
T1 - tumor ograničen na regiju iz koje raste s normalnom pokretljivošću glasnica
T2 - tumor zahvaća susjedni supraglotični prostor ili glotis bez fiksacije glasnica
T3 - tumor ograničen na larinks s fiksacijom glasnica i/ ili invazijom postkrikoidnog prostora, medijanog zida piriformnog sinusa ili preepiglotičnog prostora
T4 - masivni tumor proširen na okolne strukture, zahvaća hipofarinks, meke strukture vrata ili destruiira tiroidnu hrskavicu
Glotis
T1 - tumor ograničen na glasnicu (uključujući prednju i stražnju komisuru) s očuvanom pokretljivošću
T1a – tumor zahvaća jednu glasnicu
T1b – tumor zahvaća obje glasnice
T2 - tumor proširen na supra i/ili subglotis s normalnom i/ ili oslabljenom pokretljivošću glasnica
T3 - tumor ograničen na laringealne strukture s fiksacijom glasnica
T4 - masivni tumor s destrukcijom tiroidne hrskavice i/ ili proširen na okolne strukture
Subglotis
Tis - tumor in situ
T1 - tumor ograničen na subglotičnu regiju
T2 - tumor proširen na glasnicu s normalnom ili oslabljenom pokretljivošću
T3 - tumor ograničen na laringealne strukture s fiksacijom glasnica
T4 - masivni tumor s destrukcijom hrskavice i/ili proširenjem izvan laringealnih struktura
N - regionalni limfni čvorovi
Nx - nije zadovoljen minimum zahtjeva za procjenu regionalnih limfnih čvorova
No - nema klinički pozitivnih limfnih čvorova
N1 - jedan klinički pozitivan istostrani limfni čvor promjera 3 cm ili manje
N2 - jedan klinički pozitivan istostrani limfni čvor promjera većeg od 3 cm ili obostrani ili nasuprotni limfni čvorovi ne veći od 6 cm
N2a - jedan klinički pozitivan istostrani limfni čvor promjera većeg od 3 cm, ne preko 6 cm
N2b - više klinički pozitivnih istostranih limfnih čvorova promjera do 6 cm
N2c - obostrani ili nasuprotni klinički pozitivni limfni čvorovi promjera do 6 cm
N3 - masivni istostrani, obostrani ili nasuprotni limfni čvorovi promjera većeg od 6 cm
M - udaljene metastaze
Mx - nije zadovoljen minimum zahtjeva za procjenu regionalnih limfnih čvorova
Mo - nema dokaza o udaljenim metastazama
M1 - udaljene metastaze prisutne

1.5. Benigne promjene

Vokalni noduli predstavljaju *tumor-like*, avaskularno fibrozno tkivo prekriveno hiperplastičnim skvamoznim epitelom (10). Lehmann i još nekolicina autora smatraju da su vokalni noduli najčešće benigne lezije na glasnicama (11-13). Pojavljuju se kao posljedica zlouporabe glasa, a osobito tijekom vrištanja (14). Obično se pojavljuju kod djece, češće u dječaka nego u djevojčica (3:1) s najvećom incidencijom između pete i desete godine života (15). Kod odraslih se najčešće javljaju u mlađih i sredovječnih žena, a rijetko iza 50. godine života.

Papilomi su benigne epitelne neoplazme koje se mogu javiti kod djece i odraslih. Juvenilni oblik se naziva i papilomatoza jer difuzno zahvaća larinks te se simptomatološki prezentira promuklošću i stridoroznim disanjem. Adultni papilomi su solitarni, lokalizirani i najčešće nisu agresivni poput juvenilnih. Značajan čimbenik u malignoj alteraciji papiloma je prisutnost humanog papiloma virusa. Pacijenti s adultnim papilomom larinksa u kojih je dijagnosticiran HPV tip 16 i 18, imaju visok rizik za malignu alteraciju (16-18). Iako postoji povezanost između kondiloma majke i infekcije u novorođenčadi, prema Shahu, samo jedno od 400 djece je u opasnosti razviti rekurirajuću respiratornu papilomatozu što ukazuje na nisku infektivnost (19).

Laringealni hemangiomi se kod odraslih često nalaze unutar ili iznad razine glasnica. Češće su kavernoznog oblika i prekriveni tanjom mukozom od kongenitalnih pa se prikazuju kao plavkaste mase. Promuklost je najčešća manifestacija, a respiratorni distres se u pravilu nikad ne javlja (20).

Laringealne ciste patološke su šupljine prekrivene epitelom, a ispunjene tekućinom. Mogu biti kongenitalne i stečene. Najveći dio ih otpada na stečene laringealne ciste nastale kao posljedica kroničnih upala nakon kojih dolazi do opstrukcije žlijezdanih izvodnih kanala (21).

1.6. Displazije

Kambič i Lenart su 1971. godine uveli klasifikaciju prekanceroza. Bazira se na točnom određivanju promjene epitela s obzirom na abnormalnost pojedinih stanica, organizaciju i debljinu epitela kao najvažnijim kriterijima u razvoju malignih promjena. Sastoji se od pet stupnjeva: prvi stupanj predstavlja jednostavnu hiperplaziju, drugi abnormalnu hiperplaziju, treći atipičnu hiperplaziju (*risky* epitel), četvrti *carcinoma in situ* (CIS) te posljednji, invazivni karcinom (22).

Prekanceroza je po definiciji specifično stanje epitela koji još nije manifestirao histološke, biološke i kliničke karakteristike karcinoma, ali će ih razviti u većem postotku slučajeva nego normalni epitel. Takvu promjenu u pravom smislu predstavlja treći stupanj u klasifikaciji, atipična hiperplazija. Jackson je prvi uveo taj termin 1923. godine (23). Različiti autori je nazivaju i displazijom visokog rizika, keratoza s atipijom, intraepitelni karcinom i karcinom nultog stupnja (24 - 28).

Carcinoma in situ je teško razlikovati od atipične hiperplazije. Buckley i suradnici smatraju da se razlikovanje isključivo temelji na subjektivnim interpretacijama nalaza gdje su dva ili tri sloja stanica na površini epitela diferencirana (29). Normalna struktura epitela je kod *in situ* karcinoma u potpunosti uništena, gubi se stanična diferencijacija i javljaju se brojne patološke mitoze koje su prisutne u svim slojevima epitela.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 2017. godine uvela novu podjelu po kojoj se displazije dijele na one visokog i niskog stupnja. Displazija niskog stupnja obuhvaća prva dva stupnja „Ljubljanske klasifikacije“, odnosno promjene koje zahvaćaju donju trećinu epitela. Displazija visokog stupnja odnosi se na promjene koje zahvaćaju više od donje trećine epitela i tu pripadaju *carcinom in situ* i atipična hiperplazija. Neke studije su pronašle značajnu razliku u stopi preživljenja između tih dviju stupnjeva displazije dok druge tvrde kako razlike nema (30).

1.7. Dijagnostika

Zbog specifičnog položaja larinksa čija os ide okomito na os usne šupljine, direktan prikaz nije moguć bez posebnih pomagala.

Indirektna (neizravna) laringoskopija – pregledavanje grkljana preko zrcala uvedena u orofarinks (31).

Direktna laringoskopija – metoda izravnog pregleda grkljana pomoću direktoškopa, šuplje cijevi s hladnim svjetlom (1).

Rigidna endoskopija u kombinaciji s laringomikroskopijom je značajno unaprijedila dijagnostiku bolesti larinksa (32, 33). Endoskopija također omogućava vizualizaciju promjena na glasnicama, a mikrolaringoskopija omogućava biopsiju i mikrokiruršku eksciziju.

Kontaktna endoskopija omogućava prikaz epitelnih stanica glasnica *in vivo* i *in situ* (34). Uvedena je u praksu 1994. godine (32). U svojoj disertaciji M. Klančnik je potvrdila visoku specifičnost i osjetljivost ove metode (35).

1.8. Kronični laringitis

1.8.1. Definicija

Kronični laringitis je manifestacija dugotrajne upale sluznice grkljana s različitim patološkim promjenama u epitelu. Promjene su najčešće i najteže na glasnicama i rezultat su kvalitativnih i kvantitativnih promjena na sluznici (32). Simptomi mogu trajati tjednima i mjesecima za razliku od akutnog laringitisa, a uključuju promjenu boje glasa, do promuklosti i ponekad suhi nadražajni kašalj. Postoji stalan osjećaj stranog tijela i/ili gustog sekreta u ždrijelu koji se ne može iskašljati.

1.8.2. Epidemiologija

Učestalost ove bolesti značajno je veća kod muškaraca nego kod žena. Pojedina istraživanja navode kako je omjer muškaraca u odnosu na žene 8:1 (36). Jedno istraživanje je pokazalo povezanost muških spolnih hormona s kroničnim laringitisom (37).

1.8.3. Etiologija

Uzrok nastanka bolesti najčešće je dugotrajna izloženost egzogenim iritansima (dimu cigareta, prašini, dimu i dr.) ili korozivnim isparavanjima na radnom mjestu (1). Drugi važan uzrok je zlouporaba glasa u profesionalnih govornika. Nepravilno disanje zbog opstrukcije nosa izazvane devijacijom septuma, kroničnim-hipertrofičnim rinitisom, nosnim polipima i povećanjem adenoida, također se navode kao uzroci kroničnog laringitisa. Diabetes mellitus i giht mogu uzrokovati sustavne promjene u organizmu koje se mogu očitovati promjenama i na grkljanu. Kronične bolesti bubrega, srca i vaskularnog sustava kao i manjak vitamina (osobito A, B i C) mogu doprinijeti razvoju kroničnog laringitisa (6).

1.8.4. Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja lako na temelju indirektno laringoskopije i direktoskopije kada se vidi stanjena sluznica hipofarinksa i grkljana, prošarana pojačanim žilnim crtežom. Glasnice su također stanjene i grube neravne površine. Zbog moguće displazije promjena na glasnicama, potrebna je redovna kontrola u svakom sumnjivom slučaju kako bi se pravodobno otkrila maligna bolest u začetku (1).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je:

1. Odrediti učestalost displastičnih promjena grkljana u razdoblju od 2010. do 2017. godine
2. Utvrditi raspodjelu patohistoloških nalaza prema dobi i spolu.
3. Utvrditi raste li učestalost displazija niskog i visokog stupnja s dobi i spolom ispitanika.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno u Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Split. Uključeno je 420 pacijenata kojima je urađena biopsija s uputnom dijagnozom kroničnog laringitisa i promjena na glasnicama u razdoblju od 1. 1. 2010. do 31. 12. 2017. Riječ je o retrospektivnoj studiji.

3.2. Materijali

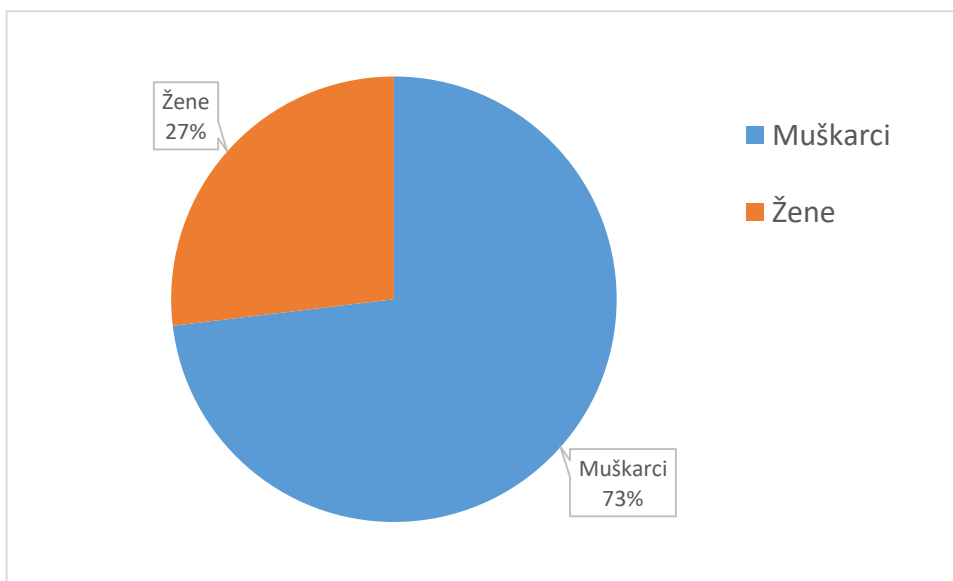
Podaci o ispitanicima su uzeti iz pismohrane Klinike za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata te Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Obrađeni su dob, spol i patohistološki nalaz bolesnika. Isključeni su pacijenti s nepotpunom dokumentacijom.

3.3. Statistički postupci

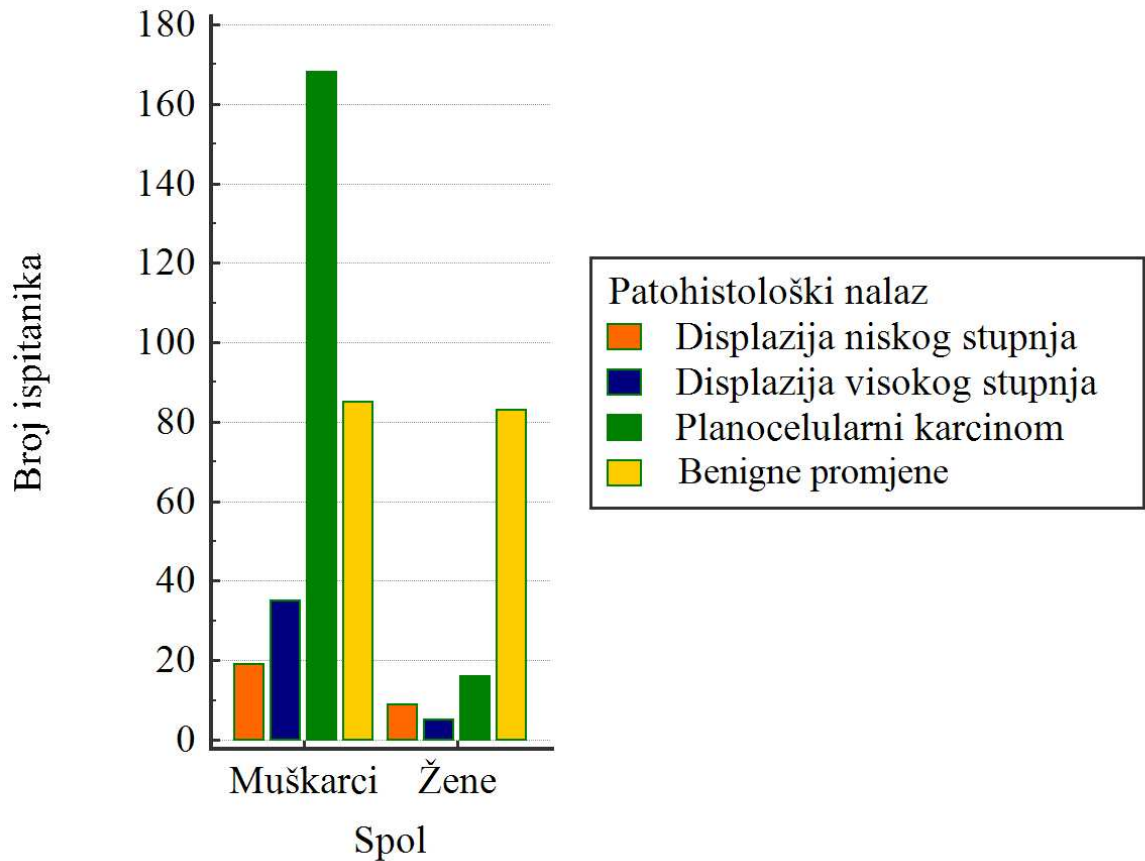
Statistička obrada podataka izvršena je korištenjem programskog paketa MedCalc (verzija 1.9.4., Medcalc Software, Ostend, Belgium). Kvantitativni podaci opisani su medijanom i rasponom, dok su kategorijske varijable izražene apsolutnim brojevima i postotcima. Razlike srednjih vrijednosti kvantitativnih podataka između eksperimentalnih skupina testirane su Mann-Whitney U-testom, dok je povezanost kategorijskih varijabli testirana hi-kvadrat testom. Vrijednosti $p < 0,05$ smatrane su statistički značajnim.

4. RESULTATI

Studija je u razdoblju od siječnja 2010. do prosinca 2017. godine obuhvatila 420 pacijenata od čega 307 (73%) muškaraca i 113 (27%) žena. Ispitanici su bili u dobi između 28 i 89 godina s medijanom od 59 godina (Slika 2.).



Slika 2. Raspodjela ukupnog broja nalaza po spolu



Slika 3. Grafički prikaz distribucije patohistoloških nalaza prema spolu

Iz slike 3. vidljivo je kako muškarci čine većinu ispitanika te da su najzastupljeniji u svim kategorijama prema kojima smo podijelili ispitanike. Približno jednak broj pacijenata je bio u skupini benignih promjena što je vidljivo u tablici 2. Pod pojmom benignih promjena svrstali smo sve pacijente s patohistološkom dijagnozom kroničnog laringitisa i promjena na glasnicama (vokalni noduli, papilomi, ciste, itd.).

Tablica 2. Apsolutni broj oboljelih prikazan po spolu s medijanom godina

Patohistološka dijagnoza	Muškarci		Žene	
	Broj oboljelih n(*%)	Medijan dobi (interkvartilni raspon)	Broj oboljelih n(*%)	Medijan dobi (interkvartilni raspon)
Planocelularni karcinom	168 (40%)	62 (57-69)	16 (3,8%)	63,5 (58-72)
Benigne promjene	85 (20,2%)	58 (52-64)	83 (19,8%)	55 (48-60)
Displazija niskog stupnja	19 (4,5%)	57 (48-73)	9 (2,1%)	54 (41-59)
Displazija visokog stupnja	35 (8,3%)	60 (52-69)	5 (1,2%)	55 (45-60)

*postotak od ukupnog broja ispitanika

Pregledom podataka u tablici 2. možemo ustvrditi kako je omjer muškaraca i žena s dijagnozom planocelularnog karcinoma 10,5:1. Taj je omjer kod dijagnoze benignih promjena 1,02:1, za displaziju niskog stupnja je 2,1:1 te za displaziju visokog stupnja 7:1.

Planocelularni karcinom u muškaraca čini 54% dok je u žena čini 14,4% nalaza. Benigne promjene predstavljaju većinu patohistoloških nalaza kod žena i čine 73% dok kod muškaraca 27,7%. Displazije niskog stupnja imaju udio u 6,5% nalaza u muškaraca, odnosno 7,9% nalaza u žena. Displazije visokog stupnja čine 11,8% nalaza u muškaraca, a u žena čine 4,7%.

Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u dobi pri kojoj se javlja planocelularni karcinom kod žena i muškaraca što je vidljivo u tablici 2. ($p=0.384$). Muškarci su statistički značajno stariji od žena pri patohistološkom nalazu kroničnog laringitisa i ostalih upalnih promjena (vokalni noduli, ciste, itd.) ($p=0.016$).

Od ukupnog broja ispitanika (420) njih 9,5% je imalo displaziju visokog, a 6,6% displaziju niskog stupnja. Od ukupnog broja displazija (68) muškarci čine 79% (54), a žene 21% (14). Podjeljeno po spolu, našli smo da je 19 muškaraca i 9 žena s displazijom niskog stupnja, a 35 muškaraca i 5 žena s displazijom visokog stupnja. Utvrđena je statistički značajna razlika u broju muškaraca u odnosu na broj žena s dijagnozom displazije visokog i niskog stupnja ($p=0,048$).

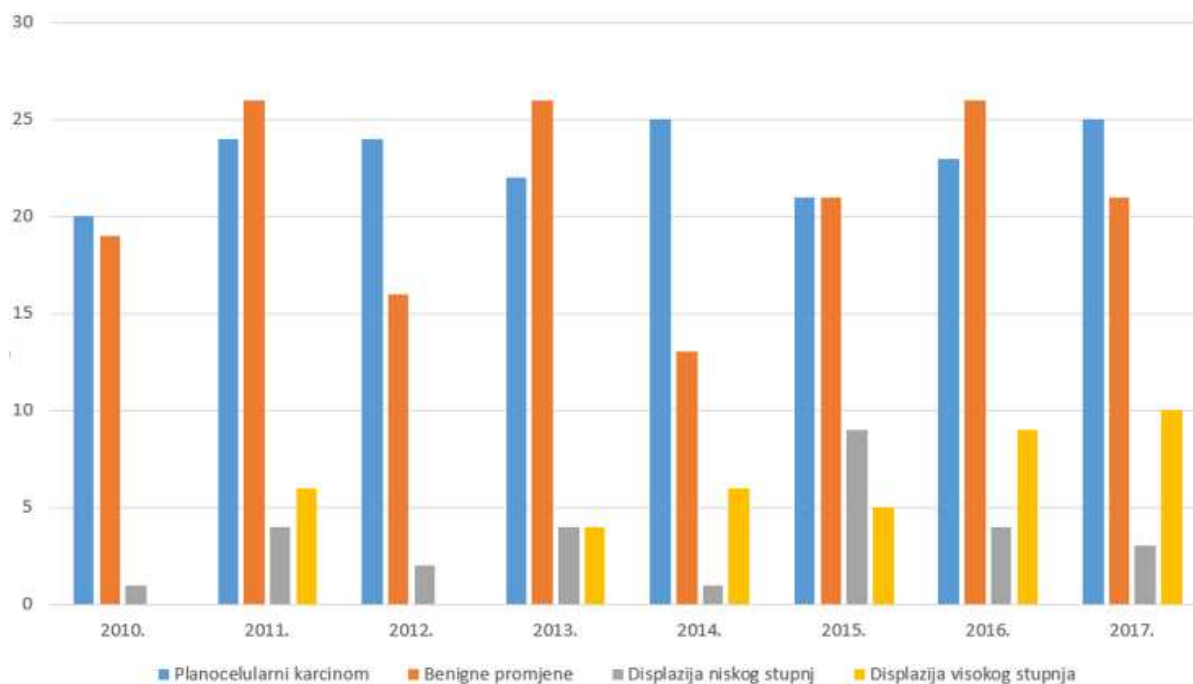
Utvrđeno je da se displazija visokog stupnja češće javlja u starijoj dobi (medijan 59) od one niskog stupnja (medijan 55,5). Displazija visokog stupnja se javlja između 42. i 81. godine

života dok se ona niskog stupnja javlja između 36. i 83. godine. Pronađena je pozitivna, statistički značajna, korelaciju između displazije visokog stupnja i muškog spola ($p < 0,05$).

Tablica 3. Incidencija patohistoloških nalaza po godinama

Tip nalaza	Karcinom		Benigne promjene		Displazija niskog stupnja		Displazija visokog stupnja	
	Muškarci n(%*)	Žene n(%*)	Muškarci n(%*)	Žene n(%*)	Muškarci n(%*)	Žene n(%*)	Muškarci n(%*)	Žene n(%*)
2010	18 (45%)	2 (5%)	11 (27,5%)	8 (20%)	1 (2,5%)	0	0	0
2011	23 (38,3%)	1 (1,7%)	13 (21,7%)	13 (21,7%)	3 (5%)	1 (1,7%)	3 (5%)	3 (5%)
2012	24 (57,1%)	0	12 (28,6%)	4 (9,5%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	0	0
2013	20 (35,7%)	2 (3,6%)	12 (21,4%)	14 (25%)	2 (3,6%)	2 (3,6%)	4 (7,1%)	0
2014	23 (51,1%)	2 (4,4%)	8 (17,8%)	5 (11,1%)	1 (2,2%)	0	6 (13,3%)	0
2015	18 (32,1%)	3 (5,4%)	12 (21,4%)	9 (16,1%)	6 (10,7%)	3 (5,4%)	4 (7,1%)	1 (1,8%)
2016	20 (32,3%)	3 (4,9%)	9 (14,5%)	17 (27,4%)	4 (6,5%)	0	8 (12,9%)	1 (1,6%)
2017	22 (37,3%)	3 (5,1%)	8 (13,6%)	13 (22%)	1 (1,7%)	2 (3,4%)	10 (16,9%)	0

*postotak po godini



Slika 4. Grafički prikaz broja patohistoloških nalaza po godinama

Tablica 3. i slika 4. prikazuju incidenciju određenih patohistoloških nalaza prema godini uzimanja uzorka te prema spolu. Vidljiv je blagi porast incidencije displazije visokog stupnja u razdoblju od 2010. godine, kada nije bilo nalaza displazije visokog stupnja, pa do 2017. godine kad je dijagnosticiran najveći broj (10 nalaza) displazija visokog stupnja (16,9% od ukupnog broja nalaza 2017. godine).

Tablica 4. Raspodjela patohistoloških nalaza po dobnim skupinama

Raspon godina	Planocelularni karcinom n (%*)	Benigne promjene n (%*)	Displazija niskog stupnja n (%*)	Displazija visokog stupnja n (%*)
21-30	0	3 (0,7%)	0	0
31-40	3 (0,7%)	11 (2,6%)	1 (0,2%)	0
41-50	8 (1,9%)	30 (7,1%)	8 (1,9%)	6 (1,4%)
51-60	69 (16,4%)	70 (16,6%)	9 (2,1%)	16 (3,8%)
61-70	60 (14,3%)	42 (10%)	3 (0,7%)	12 (2,9%)
71-80	31 (7,4%)	10 (2,4%)	5 (1,2%)	5 (12%)
81-90	13 (3,1%)	2 (4,8%)	2 (4,8%)	1 (0,2%)

*postotak od ukupnog broja pacijenata

Iz tablice 4. vidljivo je kako najveći broj ispitanika čine osobe između 51. i 60. godina starosti. Najveća stopa incidencije displazija niskog i visokog stupnja također je bila u dobnj skupini koja obuhvaća ispitanike stare između 51. i 60. godina. Kod ispitanika koji pripadaju najmlađoj dobnj skupini (između 21. i 30. godine) potvrđena su 3 slučaja i riječ je bila isključivo o benignim promjenama. Pojava displazije visokog stupnja nije zabilježena u prve dvije dobne skupine kojim pripadaju pacijenti starosti između 21. i 30. te 31. i 40. godine života.

5. RASPRAVA

Dobro je poznato kako su displatične promjene grkljana prethodnica karcinomu. Weller i suradnici navode kako je stopa maligne transformacije za displazije 14%. Za displazije niskog stupnja ta je vjerojatnost 10,6% dok za one visokog stupnja ona iznosi 30,4%. Ista studija navodi kako postoji značajni rizik maligne alteracije čak i nakon operativnog postupka (38).

Važno je napomenuti kako je Svjetska zdravstvena organizacija 2017. objavila novu klasifikaciju displazija svodeći ju na samo 2 tipa, displaziju niskog i visokog stupnja. Prije te klasifikacije u upotrebi je bila ona iz 2005. koja je sadržavala nekoliko kategorija. Blaga displazija i skvamozna hiperplazija spadaju u kategoriju displazija niskog stupnja dok umjerena i teška displazija te *carcinoma in situ* pripadaju displazijama visokog stupnja. Istraživanje smo prilagodili najnovijoj klasifikaciji WHO iz 2017. godine. Kyung-Ja i suradnici navode kako će nova klasifikacija u 2 stupnja pomoći u dijagnostici i terapijskom pristupu displazija. Problem je u razlikovanju displazije niskog stupnja od hiperplazije bazalnih stanica (39).

Muškarci prednjače u broju dijagnosticiranih karcinoma te displazija visokog i niskog stupnja dok je broj benignih promjena jednak kod žena i muškaraca. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, udio muške populacije pušača je 35,3% naspram 27,1% žena što je mogući razlog veće prevalencije muškarca (40).

Dokazali smo kako se displazija niskog stupnja javlja u mlađoj dobi od one visokog stupnja u muškaraca i u žena. Medijan dobi u kojoj se javlja displazija visokog stupnja je 60 godina za muškarce i 55 godina za žene. Displazija niskog stupnja se javljala u dobi od 57 godina u muškaraca i 54 godine u žena (medijan).

Najveći broj ispitanika pripada skupini koja obuhvaća osobe stare između 51 i 60 godina. U toj skupini je pronađeno najviše slučajeva displazije visokog i niskog stupnja što bi značilo da je ta skupina rizična i da je potrebno uvesti preventivne preglede u osoba starijih od 50 godina.

Rezultati iz škotske studije objavljene 2011. godine pokazali su da je od 937 pacijenata njih 40 (4,2%) imalo displaziju niskog, a 91 (9,7%) displaziju visokog stupnja (41). Incidencija displazije niskog stupnja u našem istraživanju je bila 6,7%, dok je kod visokog stupnja ona iznosila 9,5%. Podaci dobiveni u našoj studiji idu u prilog škotskoj studiji i potvrđuju veću učestalost displazija visokog stupnja. Ista ta studija je pokazala da je do maligne alteracije kod njihovih ispitanika došlo nakon 3,6 godina od početne biopsije i dijagnoze displazije.

Spielmann i suradnici su u svom istraživanju, koristeći 2010. godine aktualnu podjelu SZO, dokazali kako do razvoja invazivnog karcinoma dolazi unutar 3 godine od biopsije bez obzira na stupanj displazije. Zbog toga savjetuju praćenje pacijenata s blagom i umjerenom displazijom (klasifikacija SZO iz 2005.) u trajanju od barem 3 godine (42).

Studija iz 2015. godine koju su proveli Karatayli-Ozgursoy i suradnici, obuhvatila je incidenciju displazije u dva perioda. Od 1993. do 2002. godine zabilježeno je 57 slučajeva displazije; 78,9% muškaraca i 21,1% žena. U razdoblju od 2003. do 2012. godine zabilježeno je 50 slučajeva displazije; 76% muškaraca i 24% žena. Naše istraživanje je pokazalo veću učestalost displazija kod muškaraca u odnosu na prethodno spomenuto istraživanja u razdoblju od 2003. do 2012. (79%), dok je u odnosu na period od 1993. do 2002. udio muškaraca gotovo identičan. Važno je napomenuti kako je u našem istraživanju bilo 68 slučajeva displazije visokog i niskog stupnja što je veći broj slučajeva od prethodno navedenog istraživanja.

Prema biltenu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo koji se odnosi na 2015. godine, karcinom larinksa čini 2% od ukupnog broja karcinoma kod muškaraca (44).

Kod pojave planocelularnog karcinoma u muškoj populaciji vidljiva je tendencija pada od 2014. godine kada je na vrhuncu imao udio od 51,1% da bi ta brojka pala na 37% u 2017. godini. Vrijedi spomenuti kako 2010. godine nismo imali ni jedan nalaz displazije visokog stupnja dok je 2017. godine potvrđeno 10 nalaza (16,9% od ukupnog broja nalaza te godine). Tendencija pada broja slučajeva planocelularnog karcinoma i rasta broja slučajeva displazije visokog stupnja govori u prilog boljoj dijagnostici te poboljšanoj prevenciji nastanka planocelularnog karcinoma.

6. ZAKLJUČAK

Zaključci ove studije su:

1. Učestalost displatičnih promjena u patohistološkom materijalu značajno je veća kod muškaraca nego kod žena. Od ukupnog broja displazija (68) muškarci čine 79% (54), a žene 21% (14). Utvrdili smo blagi porast incidencije displazije visokog stupnja u razdoblju od 2010. kada nije bilo nalaza displazije visokog stupnja pa do 2017. kad je dijagnosticiran najveći broj displazija visokog stupnja (10 nalaza).
2. Najveći broj patohistoloških nalaza kod muškaraca čini planocelularni karcinom (54%) dok kod žena najveći broj nalaza otpada na benigne promjene (73%).
3. Utvrdili smo da su displazije visokog i niskog stupnja učestalije kod muškaraca, da je medijan dobi u kojoj se javlja displazija visokog stupnja (59 godina) viši od medijana dobi u kojem se javlja displazija niskog stupnja (55,5 godina).

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Bumber Ž, Katić V, Nikšić-Ivančić M, Pegan B, Petric V, Šprem N. Otorinolaringologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004. str. 248-78.
2. Padovan I. Otorinolaringologija 3. Kirurgija usne šupljine, ždrijela, grla i vrata. Zagreb: Školska knjiga; 1987. str.17-28.
3. Yanagisawa E, Horowitz JB, Yanagisawa K, Mambrino LJ. Comparison of new telescopic video microlaryngoscopic and standard microlaryngoscopic techniques. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992;101:51-60.
4. Sternberg SS. *Hystology for pathologists.* New York: Raven Press; 1992. str. 443-55.
5. Ferlito A. The World Health Organization's revised classification of tumours of the larynx, hypopharynx, and trachea. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993;102:666-9.
6. Kambič V, Gale N. *Epithelial hyperplastic lesions of the larynx.* Amsterdam: Elsevier; 1995. str. 41-210.
7. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 363.
8. Sobin LH, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumors.* 5 izd. New York: Wiley; 1997.
9. Wittekind C, Henson DE, Hutter R. *TNM Supplement 2001. A commentary on Uniform use.* 2 izd. New York: Willey; 2002.
10. Shanmugaratnam K, Sobin LH. *Histological typing tumours of the upper respiratory tract and ear.* New York: Springer; 1991; str 76.
11. Baletić N, Petrović Z, Malićević H. New trends in endoscopic diagnosis of tumors of the larynx. *Srp Arh Celok Lek.* 2003;131:182-5.
12. McFarlane SC, Watterson TL. Vocal nodules: endoscopic study of their variations and treatment. *Semin Speech Lang.* 1990;11:47-58.
13. Werkhaven J, Ossoff RH. Surgery of the benign lesions of the glottis. *Otolaryngol Clin North Am.* 1991;24:1179-99.
14. Allen MS, Petit JM, Sherblom JC. Management of vocal nodules: A regional survey of otolaryngologists and speech-language pathologists. *J Speech Hear Res.* 1991;34:229-35.
15. Martins RH, Branco A, Tavares EL, Gramuglia AC. Clinical practice: vocal nodules in dysphonic children. *Eur J Pediatr.* 2013;172:1161-5.
16. Hagen P, Lyons GD, Handel C. Verrucous carcinoma of larynx: role of human papillomavirus, radiation and surgery. *Laryngoscope.* 1993;108:731.

17. Derkay S, Darrow S. Recurrent respiratory papillomatosis of the larynx. Current diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33:5.
18. McKaig RG, Baric RS, Olsman AF. Human papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology. *Head Neck.* 1998;20:250-65.
19. Niyibizi J, Rodier C, Wassef M, Trottier H. Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78:186-97.
20. Ibrahimov M, Sari E, Yener M, Karaman E, Enver O. Cavernous hemangioma of the larynx. *J Craniofac Surg.* 2013;24:687.
21. Tawil A, Kaspar H, Natout M. Transglottic basaloid squamous cell carcinoma of the larynx. *Middle East J Anaesthesiol.* 2013;22:229-32.
22. Gale N, Zidar N, Fischinger J, Kambic V. Clinical applicability of the Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2000;25:227-32.
23. Jackson C. Cancer of the larynx: is it preceded by a recognizable precancerous condition? *Ann Surg.* 1923;77:1-14.
24. Goldman NC. Problems in outpatients with laryngeal hyperplastic lesions. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997;527:70-3.
25. Klančnik M, Glunčić I, Cikojević D. The role of contact endoscopy in screening for premalignant laryngeal lesions: a study of 141 patients. *Ear Nose Throat J.* 2014;93:177-80.
26. Remijn EE, Marres HA, van den Hoogen FJ. Endoscopic laser treatment in pre-malignant and malignant vocal fold epithelial lesions. *J Laryngol Otol.* 2002;116:1019-24.
27. Ferlito A, Rinaldo A. Paraneoplastic syndromes in patients with cancer of the larynx and hypopharynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007;116:502-13.
28. Ferlito A, Devaney KO, Woolgar JA, Slootweg PJ, Paleri V, Takes RP, Strojjan P, Bradley PJ, Rinaldo A. Squamous epithelial changes of the larynx: diagnosis and therapy. *Head Neck.* 2012;34:1810-6.
29. Govindappagari S, Schiavone MB, Wright JD. Cervical neoplasia. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54:528-36.
30. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4.izd. Lyon: International Agency for Research of Cancer; 2017: str. 1186.

31. Ponka D, Baddar F. Indirect laryngoscopy. *Canadian Family Physican*. 2013;59:1201.
32. Smee R, Bridge G. *Proceedings of II World Congress on Laryngeal Cancer*. Sydney: Elsevier; 1994.
33. Andrea M, Dias O, Pato J. Endoscopic anatomy of the larynx. *Curr Opin Otol Head Neck Surg*. 1994;2:271.
34. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. *Otolaryngology Head & neck surgery*. St Louis: Mosby; 1998. str. 1950-2150.
35. Klančnik M. *Kontaktna endoskopija u prevenciji raka grla*. Split: Medicinski fakultet sveučilišta u Splitu; 2010. str. 69.
36. Ballantyne J, Groves J. *Diseases of the ear, nose and throat*, sv 4, izd 4. Boston: Butterworths; 1979. str. 386.
37. Jóźków P, Medraś M, Krecicki T, Zalesska-Krecicka M. Hormonal markers of aging in men with laryngeal carcinoma. *Head Neck*. 2005;27:243-7.
38. Weller M, Nankivell P, McConckey C, Paleri V, Mehanna M. The risk and interval to malignancy of patients with laryngeal dysplasia: a systematic review of case series and metanalysis. *Clin Otol*. 2010;35:364-72.
39. Cho KJ, Song SJ. Recent Changes of Classification for Squamous Intraepithelial Lesions of the Head and Neck. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142:829-32..
40. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. *Istraživanje o uporabi duhana u odrasloj populaciji Republike Hrvatske*. Zagreb, 2015.
41. Montgomery J, White A. A decade of laryngeal dysplasia in Paisley, Scotland. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:947-51.
42. Spielmann PM, Palmer T, McClymont L. 15-Year review of laryngeal and oral dysplasias and progression to invasive carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:423-7.
43. Karatayli-Ozgunsoy S, Pacheco-Lopez P, Hollel AT, Best SR, Bishop JA, Akst LM. Laryngeal Dysplasia, Demographics, and Treatment A Single-Institution, 20-Year Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141:313-8.
44. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. *Incidencija raka u Hrvatskoj 2015.*, Bilten 40, Zagreb, 2018.

8. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Cilj ovog retrospektivnog istraživanja je odrediti incidenciju i epidemiološke karakteristike ispitanika s displastičnim promjenam grkljana u razdoblju od 1.1.2010. do 31.12.2010.

Materijali i metode: Uzorak ispitanika je obuhvatio sve pacijente koji su upućeni na biopsiju u Kliniku za bolesti uha, nosa i grla KBC-a Split zbog kroničnog laringitisa i promjena na glasnicama. Pacijentima je određen spol (muškarci, žene), dob (godine) i tip patohistološkog nalaza (planocelularni karcinom, benigne promjene, displazija niskog i visokog stupnja).

Rezultati: Analizirano je ukupno 420 pacijenata; 307 muškaraca i 113 žena. Najučestaliji patohistološki nalaz bio je planocelularni karcinom (43,8%). Najveći broj patohistoloških nalaza kod muškaraca čini planocelularni karcinom (54%) dok kod žena najveći broj nalaza otpada na benigne promjene (73%). Od ukupnog broja pacijenata 9,5% je imalo displaziju visokog stupnja, a displaziju niskog stupnja je imalo 6,6% pacijenata.. Medijan dobi u kojoj se javlja displazija visokog stupnja (59 godina) je veći od medijana dobi u kojem se javlja displazija niskog stupnja (55,5 godina).

Zaključak: Displastične promjene visokog i niskog stupnja su učestalije kod muškaraca. Od ukupnog broja displazija (68) muškarci čine 79% (54), a žene 21% (14). Najveća stopa incidencije displazija niskog i visokog stupnja je bila u dobnoj skupini koja obuhvaća ispitanike stare između 51 i 60 godina. Utvrđen je blagi porast incidencije displazije visokog stupnja u razdoblju od 2010. kada nije bilo nalaza displazije visokog stupnja pa do 2017. kad je dijagnosticiran najveći broj displazija visokog stupnja (10 nalaza).

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Incidence of dysplastic changes in the larynx in patohistological material: data from University Hospital of Split, 2010-2017.

Objectives: The objective of this retrospective study is to determine the incidence and epidemiological cochlearance of patients with dysplastic changes in larynx between January, 2010 and December, 2017.

Patients and methods: A sample of subjects covered all patients who were referred to biopsy at the Clinic for Ear, Nose and Throat Diseases of Split University Hospital due to chronic laryngitis and changes in the vocal cords. Sex (men/women), age (years) and type of pathohistological findings (planocellular carcinoma, benign changes, low and high grade dysplasia) were determined.

Results: A total of 420 patients were analyzed; 307 men and 113 women. The most frequent pathohistological finding was planocellular carcinoma (43.8%). The largest number of pathohistological findings in men is planocellular carcinoma (54%), while in women the largest number of findings are benign changes (73%). Of the total number of patients, 9.5% had high-grade dysplasia and 6.6% patients had low-grade dysplasia. Median age of high-grade dysplasia (59 years) is higher than the median age of low-grade dysplasia (55.5 years).

Conclusion: Both high-grade and low-grade dysplasia are more common in men. Of the total number of dysplasia (68), men make up 79% (54) and women 21% (14). The highest incidence rate of low and high-grade dysplasia was in the age group that included subjects aged between 51 and 60 years. There was a slight increase in high-grade dysplasia incidence from 2010 when there was no high-grade dysplasia case until 2017 when the highest number of high-grade dysplasia (10 cases) was diagnosed.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODACI

Ime i prezime: Mislav Ušljebrka

Datum rođenja: 6. prosinca 1993.

Mjesto rođenja: Split

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Ulica Ruđera Boškovića 26, Split, Republika Hrvatska

E-mail: mislav.u@gmail.com

ŠKOLOVANJE

2000.- 2008.- Osnovna škola Split 3

2008.- 2012.- IV. gimnazija, Split

2012.- 2018.- Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina

ZNANJA I VJEŠTINE

Voditelj brodice B kategorije

Vozač automobila B kategorije

Aktivno se služim engleskim jezikom