

## СТУДИЈА ХИРУРШКОГ И ПОСТОПЕРАТИВНОГ ЛЕЧЕЊА МАЛИГНИХ ТУМОРА КОЖЕ ГЛАВЕ И ВРАТА

Филиповић М.<sup>1</sup>, Рачић А.Ј.<sup>2</sup>, Лазовац Г.<sup>2</sup>, Сипетић-Грујчић С.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

<sup>2</sup>Клинички Центар Србије, Београд

<sup>3</sup>Медицински факултет, Београд

## STUDY OF SURGICAL AND POSTOPERATIVE TREATMENT HEAD AND NECK MALIGNANT SKIN TUMORS

Филиповић М.<sup>1</sup>, Рачић А.Ј.<sup>2</sup>, Лазовац Г.<sup>2</sup>, Сипетић-Грујчић С.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical faculty Priština, Kosovska Mithrovica

<sup>2</sup>Clinical Centre of Serbia, Belgrade

<sup>3</sup>Medical faculty, Belgrade

### SUMMARY

According to the relevant investigations during past decade there is a great increase of malignant skin tumors. By this research we tried to investigate this hypothesis in domestic population and present complicated reconstructive procedure. In this research were included 591 patients with melanomas and carcinomas of head and neck who were surgically treated at our clinic from August 2000. to October 2008. Results of this research showed that 50 patients had melanoma and 541 carcinomas of skin. We have found that men are affected by skin facial carcinomas four times as much as women. The most common location of plano cell carcinoma was the skin of the auricle and lips, while basal cell carcinoma was mostly found on the nose. 62% patients with squamous cell carcinoma who were primary surgically treated survived more than 5 yr. 85% patients with basal cell carcinomas survived more than 5 yr.

**Key words:** tumors; skin; carcinoma; melanoma

### САЖЕТАК

Према свим релевантним истраживањима злоћудни израштаји коже су у порасту протеклих година. Овим радом хтели смо да статистички обрадимо болеснике који су се у нашу установу јавили ради хируршког лечења оваквих израштаја и прикажемо комплексност реконструктивних процедура. У истраживању је обрађено 591 болесник различитог пола и старости, различитих професија и места боравка. Сви болесници обратили су се ради хируршког лечења меланома, планоцелуларних и базоцелуларних карцинома коже. Ови болесници оперисани су у Клиничком Центру Србије у периоду од августа 2000. године до октобра 2008. године. Установили смо да 4 пута више мушкараца него жена оболева од кожных карцинома лица. Најчешће место налажења планоцелуларног карцинома на лицу биле су ушне шкољке и усне, док је најчесталији анатомски предео за појаву базоцелуларног карцинома био нос. Након примарног хируршког лечења болесници који су имали планоцелуларне кожные карциноме лица, у 62% случајева су преживели дуже од 5 година након операције. Испитаници оболели од базоцелуларног карцинома коже лица имали су петогодишње преживљавање у 85% случајева.

**Кључне речи:** тумори; кожа; карцином; меланом

### УВОД

Злоћудни израштаји коже главе и врата били су занимљива тема којом се бавило више аутора у земљи и иностранству протеклих деценија. У патогенези су као доминантан фактор означени физички и хемијски агенси а тек на крају онкогени вируси. (1,2) Хистолошке промене на кожи које указују на оштећење најблажег степена захватају епидермис и дермис. Јављају се рани знаци епителне дисплазије у базалним слојевима док је епидермис у целини атрофичан. Меланоцити постају неправилно распоређени, колаген дермиса редукује своју течност и настају диспластичне промене које могу бити последица хроничне иритације али су често премалиг-

не.(3,4) Повећањем степена дисплазије долазимо до стадијума *carcinoma in situ* који је још необликован базалном мембраном. Клинички се види као црвенкаста љускаста помена која годинама може да задржи тај облик без икакве прогресије а да јој хистологија варира од радијационе кератозе до карцинома *in situ*. У каснијем периоду ове лезије могу показати тенденцију ка стварању чвора или чворића на својој површини са различитим путевима ширења саме лезије.(5) Код неких форми лезија расте у ширину док у централном делу настаје зона зарастања, док неки облици почињу као нодула од које се створи зона улцерације. Иако је пигментација обично

одсутна примећени су и облици код којих је пигментација изражена.

Све описане клиничке слике одговарају базопцелуларном карциному. Уколико дође до брзе и дубоке инфилтрације околног ткива, клиничка слика одговара планоцелуларном карциному који има способност метастазирања најчешће у регионалне лимфне чворове (6,7,8). Прегледом литературе дошли смо до сазнања да се овакве промене на лицу најчешће јављају у пределу носног крилца, медијалног кантуса и спољног слушног канала. (9,10,11)

Једна од главних тема протекле године којом се бавило Министарство здравља Р Србије је драстично повећање малигнух тумора коже а на основу и података светске здравствене организације о повећању инциденце ових болести (12).

Најчешће захваћени делови тела су лице и врат који спадају у тзв отворене делове тела под директним утицајем спољашних штетних фактора.

Успешно су презентовани различити програми превенције и алармирања становништва за заштиту од штетног дејства сунчевих зрака.

Оно што је нас занимало је испитивање стварног повећања учесталости ових болести у домаћој популацији.

Сама идеја рада је била да се у осмогодишњем периоду прате оболелих од злоћудних тумора коже који су хируршки лечени у Клиничком Центру Србије.

Свесни смо да статистички одређена инциденца не може да представља релевантан податак јер наша установа није једина која збрињава ове болеснике у Р Србији, али смо на неки начин желели да дамо допринос овој актуелној теми.

Ово смо пре свега базирали на томе што у протеклих неколико деценија није примећен драстични пораст оваквих болесника што се не може рећи за неколико протеклих година.

Посебан проблем код пацијената које смо у студији пратили представљала је реконструкција насталих постоперативних дефеката која је изискивала адекватан оперативни приступ и посебан третман болесника са узнапредовалим туморима.

Стога је више него упутно било урадити овакву студију и истовремено приказати неке компликованије случајеве који су изискивали посебне хируршке технике реконструкције постоперативних дефеката. Циљ ове студије био је да се поред тога установи и зависност патохистолошких карактеристика карцинома коже лица од њихове анатомске локализације и у зависности од свега тога детерминише петогодишње преживљавање примарно хируршки лечених болесника.

## МЕТОДОЛОГИЈА РАДА

У истраживању је обрађено 591 болесник различитог пола и старости, различитих професија и места боравка из Р. Србије, Р. Црне Горе, Р. Српске и Македоније. Сви болесници упућени су из других здравствених установа ради хируршког лечења малигнух тумора коже. Учињене су адекватне преоперативне припреме које укључују специјалистички преглед, интернисти-

чки преглед, дермоскопски преглед и лабораторијске анализе код пацијената који су оперисани у локалној анестезији. Код болесника који су оперисани у интравенској аналгоседацији и општој ендотрахеалној анестезији урађене су комплетне интернистичке анализе, пулмолошки и кардиолошки преглед.

Сви болесници оперисани су у Клиничком центру Србије у периоду од августа 2000. године до октобра 2008. године а у зависности од потреба даљег третмана лечени и у Институту за Онкологију и Радиологију Р Србије.

Проспективност студије огледа се у постоперативном праћењу оперисаних и одређивању петогодишњег преживљавања болесника оболелих од карцинома.

Болесници оболели од меланома, њих укупно 50 у студији су коришћени као контролна група јер је реч о пацијентима оболелим од злоћудних тумора коже исто као и болесници оболели од карцинома коже. У даљој обради података праћени су само пацијенти оболели од карцинома коже што је и тема студије док је са групом болесника оболелих од меланома извршено поређење по инциденци тумора.

## РЕЗУЛТАТИ РАДА

Резултати истраживања показују да је 50 болесника од укупног броја оперисаних боловало од меланома док је 541 болесник боловало од карцинома коже главе и врата. (табела 1)

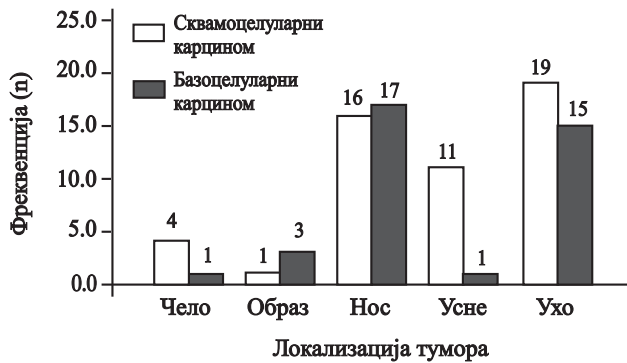
**Табела 1.** - Дистрибуција оболелих од малигнух тумора коже главе и врата оперисаних у Клиничком Центру Србије у периоду 2000.-2008.године.

Година	Карциноми	Меланоми	Укупно
2000	54	4	58
2001	68	5	73
2002	69	2	71
2003	51	4	55
2004	55	7	62
2005	58	4	62
2006	66	7	73
2007	56	9	65

Резултати су показали статистички значајно већи број оболелих од карцинома него од меланома коже главе и врата а у даљем току студије праћени су и обрађени подаци само за пацијенте оболеле од карцинома коже.

Ово истраживање показало је да постоји разлика у предилекцији локализација, што потврђује постојање статистичке интеракције која је мања од 0.05. То значи да карцином на различите начине напада кожу лица зависно од патохистолошког типа. Базопцелуларни карцином је чешћи на кожи носа док је планоцелуларни најчешћи у пределу ушних шкољки. (графикон 1)

Наше истраживање показало је да болесници оперисани од базопцелуларног карцинома коже лица у 85% случајева преживе 5 година од операције, док свега



Графикон 1. - Распореда карцинома према анатомској локализацији.

62% болесника оперисаних од планоцелуларног карцинома коже лица преживи 5 година од операције. Ова разлика је статистички високог значаја ( $p \sim 0,0037$ ).

Добијени резултати показују да је знатно више мушкараца него жена оболело од кожног карцинома лица и ова разлика је статистички високо значајна ( $\chi^2 12,76$ ;  $p \sim 0,01$ ) што је такође од неоспорног медицинског значаја.

## ДИСКУСИЈА

Тема ове студије којом смо хтели да се бавимо кроз ово истраживање представљала је од самог почетка изазов с обзиром на актуелност али и реноме аутора који су се до сада њом бавили. У прилог комплексности ове студије говори податак да је обрада базе података и статистика од краја студије 2008. године, окончана тек годину дана после тога. Резултати истраживања недвосмислено указују на стално повећање броја оболелих и тиме су компатибилни са тврдњама других аутора (3,5,10,11,12,13).

Ова студија обухватила је и болеснике са меланомима и болеснике са карциномима али је у даљој обради података сходно наслову рада праћено лечење само болесника са карциномима док су болесници са меланомима коришћени као контролна група у погледу поређења броја оболелих.

С обзиром да је број оболелих од меланома био 11 пута мањи у односу на број оболелих од карцинома наши подаци су складни са подацима из домаће литературе док у односу на страну литературу постоје извесна одступања карактеристична за сву домаћу литературу.

Образложења за ова одступања крећу се углавном у географским и популационим оквирима што је у домаћој литератури образложено (1,3,10). Овде је потребно да се напомене да су у домаћу литературу сврстане и референце из бивших југословенских република с обзиром да су студијом обухваћени и пацијенти из Црне Горе, Републике Српске и Македоније. Такође један од задатака који се намеће кроз ову студију је и испитивање болесника оболелих од меланома по истим принципима као и за оболеле од карцинома без обзира што је њихов број 11 пута мањи у односу на број оболелих од карцинома. Познато је да су меланоми најагресивнији тумори коже па је према томе било какво померање у инциденци ових тумора знак да би оваква студија требала

да се уради и за пацијенте са меланомима. У прилог ове потребе говори и податак статистички изнет кроз графикон 2 на коме се види јасан пораст ових тумора у периоду 2000-2008.

Посебан проблем представљају реконструкције насталих постоперативних дефеката у пределу главе и врата тзв отворених делова тела. Због хируршке радикалности која је основ успешног лечења малигних тумора коже, постоперативни дефекти понекад не дозвољавају било какве реконструктивне захвате режњевима већ се прибегава кожным трансплантатима. Ово се такође чини у случајевима сумње у радикалност операције када због непостојања *ex tempore* патохистолошке анализе треба болесника испратити до добијања патохистолошког налаза.

Онда се не прибегава моментално реконструкцији различитим режњевима него се постоперативни дефекти привремено прекривају трансплантатима коже а одлука о даљим захватима одлаже до добијања патохистолошке анализе.

Наше искуство говори у прилог овакве доктрине у хируршком лечењу малигних тумора коже главе и врата и реконструкцији постоперативних дефеката.

У сваком случају како време одмиче са хируршког аспекта случајеви који нам се јављају за хируршко лечење су све тежи и компликованији како због локалног налаза тако и због удружених болести.

Ово пре свега због тога што није забележен пораст само малигних тумора коже него малигних тумора уопште у нашој популацији. У даљој обради болесника установили смо да су поменути два анатомска региона и најчешћа када је у питању појављивање карцинома коже док за меланоме нисмо наишли на сличне податке. Стога смо се у даљем истраживању бавили карциномима и утврдили да разлике у појављивању базоцелуларних и планоцелуларних карцинома на носу и ушима нису статистички значајне. Тако смо утврдили само неколико болесника више са базоцелуларним карциномом него са планоцелуларним карциномом коже носа. Исто тако било је свега 4 болесника више са планоцелуларним него са базоцелуларним карциномом ушце. Анализирајући остале анатомске пределе установили смо да су усне изразито предилекционо место за настанак планоцелуларног карцинома јер је само неколико болесника имало базоцелуларни а сви остали планоцелуларне карциноме усана. Такође смо наишли на податак да је 4 пута више болесника имало планоцелуларни него базоцелуларни карцином чеоне регије. С друге стране када су у питању болесници са кожным карциномима образа 3 пута више их је имало базоцелуларни него планоцелуларни карцином коже образа.

Испитујући време преживљавања ушли смо у проспективни део студије који нам је показао да су болесници са базоцелуларним карциномима коже лица у 85% случајева преживљавали 5 година након примарног хируршког лечења. У случају планоцелуларних карцинома коже лица петогодишње преживљавање примарног хируршког лечења наишли смо само у 62% случајева, што говори о битним разликама у патохистолошком типу ових карцинома и њиховим клиничким имплементацијама.

## ЗАКЉУЧАК

Наша студија је показала да од кожных карцинома лица 4 пута чешће обољевају мушкарци него жене. Најчешћи анатомски предели за настанак планоцелуларног кожног карцинома су усне и ушке док је за настанак базоцелуларног кожног карцинома то нос. Болесници примарно хируршки лечени од планоцелуларног карцинома имали су петогодишње преживљавање у 62% случајева. Петогодишње преживљавање болесника са базоцелуларним карциномом након примарног хируршког лечења је забележено у 85% случајева. Ово истраживање недвосмислено упозорава на пораст злоћудних израштаја коже што свакако изискује адекватан одговор надлежних установа из области здравствене политике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Račić A.J., Čvorović Lj., Stošić-Divjak S., Colić M.: Karcinomi kože glave i vrata: anatomske lokalizacije i patohistološki nalaz; *Materia Medica* 2008; 24(2): 25-29.
2. Scholle F., Lonqnecker R., Raab-Traub N.: Epithelial cell adhesion to extracellular matrix proteins induced tyrosine phosphorylation of the Epstein-Barr virus latent membrane protein 2 : role for C-terminal Src kinase. *J. Virol.*, 1999, 73:4767-75.
3. Karadaglić D.: Lečenje bazocelularnog karcinoma, *Vojnosanitetski pregled*, 1996., 53(2):137-40.
4. Račić A.J., Colić M.: Praćenje učestalosti malignih tumora kože glave i vrata, XXII međunarodni kongres maksilofacijalnih hirurga, Beograd 2008.
5. Osborne RF, Shaw T, Zandifar H, Kraus D.: Elective parotidectomy in the management of advanced auricular malignancies; *Laryngoscope*. 2008 Dec;118(12):2139-45.
6. Stošić-Divjak S., Kanjuh V., Đukić V., Račić A.J., Nešić V., Basić D.: New viewpoint to histological classification of malignant epithelial tumors of nasopharings; *Acta Chirurgica Yu* 2005; vol. LII; br.3; 616.321-006-091.
7. Baade P.D., Youl P.H., Janda M., Whiteman D.C., Del Mar C.B., Aitken J.F.: Factors associated with the number of lesions excised for each skin cancer: study of primary care physicians in Queensland, Australia. 2008 Nov; 144(11): 1468 - 76.
8. Mosterd K., Krekels G.A., Nieman F.H., Ostertag J.U., Essers B.A., Dirksen C.D., Steijlen P.M., Vermeulen A., Neumann H., Kelleners-Smeets N.W.: Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up; *Lancet Oncol.* 2009 Jan;10(1):9-10.
9. Dimitrijević M., Bjelogrić G., Jeremić P., Račić A.J.: Recidivna bolest malignih tumora usne duplje; XI Kongres maksilofacijalnih hirurga Srbije i Crne Gore sa međunarodnim učešćem, Novi Sad, Zbornik sažetaka, 2004; 7.
10. Rončević R.: Savremena shvatanja o prognozi i lečenju malignih tumora kože, *Srp. Arh. Celop. Lek.* 1994., 122:358-61.
11. Shack L., Jordan C., Thomson C.S., Mak V., Møller H.: Variation in incidence of breast, lung and cervical cancer and malignant melanoma of skin by socioeconomic group in England; *UK Association of Cancer Registries.BMC Cancer.* 2008 Sep 26; 8:271.
12. Brantsch K.D., Meisner C., Schönfisch B., Trilling B., Wehner-Caroli J., Röcken M., Breuninger H.: Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study; *Lancet Oncol.* 2008 Aug; 9(8): 702-3.
13. Filipović M., Šulović N. et all.: Retrospectiv analysis of cutaneous malignant melanoma in relation to clinical features. V Congress of BAPRAS, 22-26 May 2007. Kuşadasi, Tur-ska, 17.