

Wartość prognostyczna cech morfologicznych guza pierwotnego i węzłów chłonnych w raku płaskonabłonkowym krtani

Prognostic value of morphologic features of primary tumor and lymph nodes in squamous cell carcinoma of the larynx

KATARZYNA STARSKA^{1/}, ANDRZEJ KULIG^{2/}, MAREK ŁUKOMSKI^{1/}

^{1/} Katedra Otolaryngologii i Klinika Laryngologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź

^{2/} Zakład Patomorfologii Klinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

Wprowadzenie. W ciągu ostatnich 30 lat obserwuje się stały wzrost zachorowań i zgonów na nowotwory krtani w Polsce. Pomimo wielu badań nie udało się do tej pory wskazać klinicznych i/lub histopatologicznych markerów umożliwiających prognozowanie u chorych na raka krtani.

Cel. Celem pracy była ocena związku między wybranymi cechami morfologicznymi nowotworu pierwotnego i układu chłonnego szyi a przewidywaniem czasu przeżycia, nawrotów miejscowych i wznów węzłowych procesu nowotworowego u tych chorych.

Materiał i metody. Badaniem objęto 209 chorych operowanych z powodu raka płaskonabłonkowego krtani. W badaniach morfologicznych guza pierwotnego zastosowano kryteria oceny zaawansowania zmian nowotworowych we froncie guza (TFG).

Wyniki. Stwierdzono istotną statystycznie zależność między stopniem zaawansowania zmian wg klasyfikacji TFG, głębokością oraz sposobem naciekania nowotworowego a prawdopodobieństwem przeżycia chorych. Obecność rozrostu ośrodków rozmnażania lub odczynowej proliferacji komórek limfoidalnych były czynnikami rokowania korzystnego, natomiast obecność przerzutów węzłowych, brak pobudzenia węzła chłonnego („węzeł wypłukany”) były czynnikami złego rokowania. Wznowa miejscowa była istotnie skorelowana ze stopniem zaawansowania zmian nowotworowych wg klasyfikacji TFG oraz głębokością inwazji. Wznowa węzłowa była natomiast istotnie zależna od obecności przerzutów i zmian odczynowych w okolicznych węzłach.

Wnioski. Wybrane markery kliniczno-morfologiczne wydają się być ważnymi czynnikami prognostycznymi u chorych na raka krtani.

Otolaryngologia, 2002, 1(3), 173-180

Słowa kluczowe: rak płaskonabłonkowy krtani, guz pierwotny, klasyfikacja TFG, przerzuty węzłowe, węzłowe zmiany odczynowe, czynniki prognostyczne

Rak krtani w statystykach onkologicznych nadal zajmuje czołową pozycję, stając się jednym z najczęstszych nowotworów zarówno w Polsce, jak i na świecie. W krajach wysokiego ryzyka raka krtani, do których od 15 lat należy Polska zajmując 4 pozycję w Europie, notuje się stały wzrost wskaźników zachorowalności [1,2]. Wyniki leczenia mierzone czasem 5-letniego lub bezobjawowego przeżycia oraz liczbą nawrotów miejscowych i wznów

Introduction. Laryngeal cancer and the related mortality have been increasing in Poland for over 30 years. Numerous attempts to characterize clinical and histopathological markers that could be useful in laryngeal cancer prognosis have not been successful.

Aim. This study was designed to assess the relation between some morphological features of the primary tumor along with neck lymph vessels and predicted survival period, local tumors and recurrences in laryngeal cancer patients.

Materials and methods. The study included 209 surgery patients with the diagnosis of planoepithelial larynx cancer. The morphological analysis of primary tumor included the criteria of neoplastic progression in the front of the tumor (tumor front grade - TFG).

Results. There was significant relation between tumor grade based on TFG classification, its type as well as depth of invasion and the survival probability in laryngeal cancer patients. The presence of proliferation sites and the reactive lymphoid proliferation were related with improved prognosis, whereas lymph node metastases, the lack of the local lymph immune response (“washed lymph node”) were related with poor prognosis. The local recurrence was significantly correlated with the tumor grade in TGF classification and the invasion depth. The lymph node recurrence was significantly related with the presence of metastasis and the reactive processes in the lymph node proximity.

Conclusions. The characterized clinical and morphological parameters seem to be relevant factors in the prognosis in laryngeal cancer patients.

Otolaryngologia, 2002, 1(3), 173-180

Key words: planoepithelial larynx cancer, primary tumor, TFG classification, lymph node metastasis, nodal reactive response, prognosis factors

węzłowych procesu nowotworowego są nadal dalekie od oczekiwań.

Postęp w diagnostyce i leczeniu oraz poprawa wyników terapeutycznych u chorych na raka krtani związane są ściśle ze współpracą klinicystów i patomorfologów, wymianą doświadczeń oraz konfrontacją wyników histopatologicznych z przebiegiem klinicznym choroby nowotworowej. Wyniki badania histopatologicznego

materiału pooperacyjnego guza pierwotnego i węzłów chłonnych dotyczące doszczętności zabiegu, zaawansowania zmian nowotworowych oraz występowania przerzutów węzłowych lub zmian odczynowych, stanowią przesłankę o odległych wynikach leczenia. Kliniczno-morfologiczne badania retrospektywne przeprowadzone w wielu ośrodkach onkologicznych wskazują na znaczenie prognostyczne wybranych elementów tej oceny w przewidywaniu czasu przeżycia oraz występowania wznów miejscowych i węzłowych u chorych na raka krtani [1,3,4,5,6,7]. Dlatego też we współczesnej onkologii dąży się do opracowania jednorodnego kliniczno-morfologicznego systemu oceny nowotworu, który byłby powszechnie akceptowany i mógłby mieć znaczenie rokownicze u pacjentów z chorobą nowotworową. Niestety, pomimo intensywnych, szeroko zakrojonych badań histoklinicznych oraz stosowania wielu klasyfikacji, systemów i skal oceny zarówno guza pierwotnego jak i węzłów chłonnych, nie przedstawiono dotąd metody, która pozwoliłaby na osiągnięcie jednoznacznie prognostycznych wyników. Nawet zastosowanie nowoczesnych metod pomocniczych, tj. badania immunohistochemicznego antygenów p53, Ki67, PCNA i układu HLA oraz wykorzystanie mikroskopii elektronowej do oceny komórek nowotworowych, nie przynoszą jednoznacznych odpowiedzi.

Konieczne i celowe wydaje się zatem podjęcie próby określenia zbioru wybranych wykładników oceny guza pierwotnego i węzłów chłonnych w raku krtani, z zastosowaniem ogólnie dostępnych metod histopatologicznych, które mogłyby być wykonywane w każdym ośrodku, niezależnie od stopnia wyposażenia zaplecza diagnostycznego oraz miałyby znaczenie rokownicze i mogłyby wpływać na poprawę postępowania lekarskiego.

Celem pracy była kliniczna ocena chorych operowanych z powodu raka płaskonabłonkowego krtani, analiza wybranych cech morfologicznych nowotworu pierwotnego i układu chłonnego szyi oraz ocena związku między tymi wykładnikami dla wyznaczenia czynników prognostycznych w przewidywaniu czasu przeżycia, nawrotów miejscowych i wznów węzłowych procesu nowotworowego u tych chorych.

MATERIAŁ I METODY

Materiał

Przedmiotem badań było 209 chorych na raka płaskonabłonkowego krtani, którzy zostali poddani leczeniu chirurgicznemu w latach 1989-1995 w Klinice Otolaryngologii Akademii Medycznej w Łodzi. U 179 chorych całkowitą laryngektomię poszerzono o jedno- lub obustronną operację usunięcia układu chłonnego szyi. W badanej grupie chorych było 187 (89,5%) mężczyzn i 22 (10,5%) kobiety. Wiek chorych wahał się od 35 do 87 lat (śr. 62 lata \pm 8,4). Dominowały raki wywodzące się z okolicy nadgłośniaowej – 167 (79,9%) chorych. Naj-

większą grupę wg klasyfikacji TNM stanowili chorzy z III stopniem zaawansowania zmian – 121 (57,9%).

Metody

Materiał tkankowy bezpośrednio po wykonanym zabiegu operacyjnym był utrwalany w roztworze 10% zbuforowanej formaliny. Wycinki do badania mikroskopowego były pobierane standardowo. Jako miejsce reprezentatywne dla określenia głębokości nacieku nowotworowego kierowano się punktem najgłębszego nacieku nowotworu do ściany krtani i tkanek otaczających. Po odwodnieniu w szeregu alkoholi badane wycinki były zatapiane w parafinie o niskim stopniu topliwości. Bloczki parafinowe krojono na preparaty grubości około 4-5 μ m. Uzyskane skrawki wybarwiano hematoksyliną i eozyną. Ocenę preparatów przeprowadzono w Zakładzie Patomorfologii ICZMP w Łodzi. W badaniach morfologicznych guza pierwotnego zastosowano kryteria oceny zaawansowania zmian nowotworowych we fronce guza (TFG – *tumor front grading*), tj. w jego najbardziej inwazyjnej części. Oceniano 6 wykładników opisujących cechy histopatologiczne nowotworu (zróznicowanie komórkowe, polimorfizm jąder, liczba figur podziału, typ i głębokość naciekania) oraz cechy odczynu tkankowego w jego otoczeniu (nacieki plazmocytarne-limfatyczne). Wykładniki te oceniano metodą półilościową, w wielu polach widzenia pod różnym powiększeniem, w skali od 1 do 4, a ocena TFG została przedstawiona jako suma uzyskanych punktów. Liczbę figur podziału uśredniano z wyliczonej w 10 polach widzenia pod powiększeniem 400 \times . Do oceny wybierano pola z obszarami o najwyższej aktywności proliferacyjnej. W badaniach histopatologicznych węzłów chłonnych uwzględniono występowanie przerzutów węzłowych, zajęcie torebki węzła i rodzaj zmian odczynowych (rozrost ośrodków rozmnażania, rozlany nacieki limfoidalny, cechy węzła wypłukanego). Wypreparowane śródoperacyjnie i przesłane oddzielnie pojedyncze węzły chłonne lub ich pakiety opracowywano standardowo, pobierając z każdego węzła jeden lub dwa wycinki po uprzednim przecięciu węzła w jego największym wymiarze.

W opracowaniu statystycznym zebranego materiału zastosowano modelowanie z zastosowaniem jednoczynnikowej regresji logistycznej dla oszacowania ryzyka wznowy węzłowej i wznowy miejscowej [8] oraz metodę Kaplana-Meiera krzywych przeżywalności dla oceny zróznicowania przeżywalności w zależności od poziomu badanego parametru [9]. Dla wszystkich zastosowanych testów przyjęto poziom istotności $p=0,05$.

WYNIKI

Na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego zanotowano, że najczęstszym typem histologicznym raka płaskonabłonkowego krtani były postaci średnio zróznicowane G2 (51,7%). Analiza sumy

punktów uzyskanych w ocenie histologicznej obwodowej, najbardziej inwazyjnej i najmniej zróżnicowanej części utkania nowotworowego, przeprowadzonej w oparciu o klasyfikację TFG wykazała, że najliczniejszą grupę stanowiły guzy o pośredniej liczbie punktów (10-13 punktów) – 44,5%. Ważnym elementem rzutującym na reakcję między nowotworem a gospodarzem jest ocena zmian na granicy nacieku raka i otoczenia. Najliczniejszą grupę stanowiły guzy z niewielkim naciekiem limfoidalnym (39,7%).

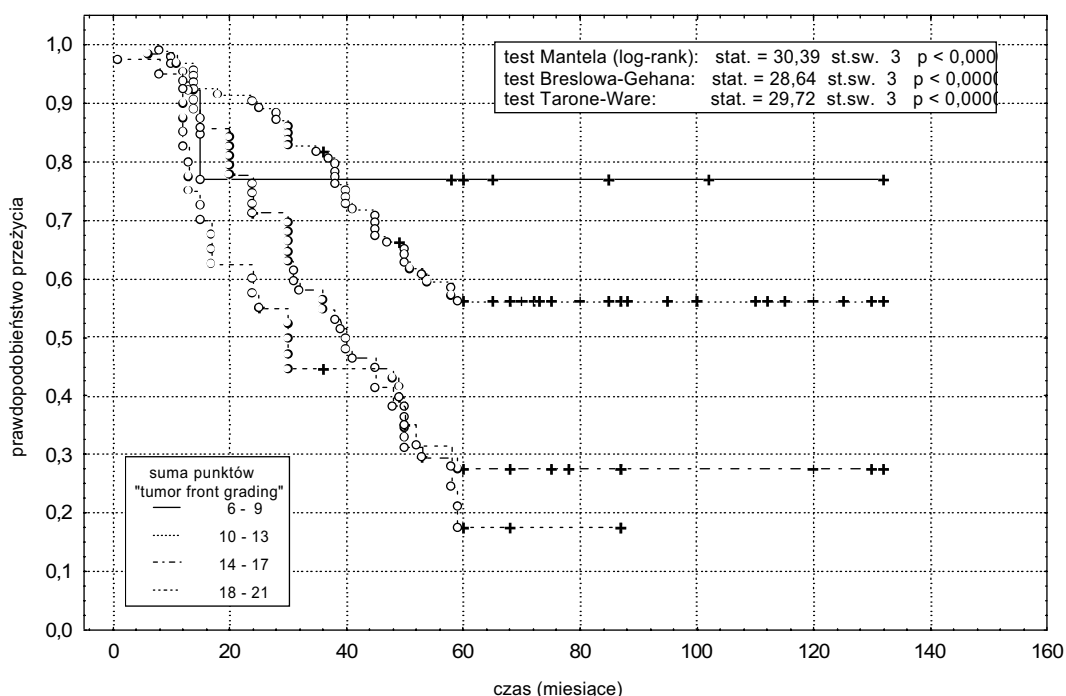
W ocenie morfologicznej węzłów chłonnych obecność przerzutów choćby do jednego węzła przyjmowano jako wykładnik rozprzestrzeniania nowotworu. Przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono u 71 (43,8%) chorych, natomiast ich brak u 91 (56,2%) chorych. Wśród pacjentów z przerzutami węzłowymi dominowali chorzy, u których w badaniu histopatologicznym stwierdzono naciekanie torebki węzłów chłonnych – 67,6%. Jednym z elementów oceny morfologicznej okolicznych węzłów chłonnych było określenie rodzaju zmian odczynowych. Zwracano uwagę na charakter rozplemu ze strony szeregu limfoidalnego. Węzłową reakcję odczynową stwierdzono u 101 (56,4%) chorych, w tym u 78 pacjentów pod postacią rozrostu ośrodków rozmnażania, a w 23 przypadkach pod postacią rozlanej odczynowej proliferacji limfoidalnej. U pozostałych osób stwierdzono obraz węzła „wyplukanego” lub prawidłową budowę węzła – odpowiednio u 24 i 25 chorych.

W badanej grupie uzyskano 35,4% przeżyć 5-letnich. Aż 115 (55%) chorych zmarło z powodu choroby nowotworowej. Pozostali chorzy zmarli z innych przyczyn. Miejscowe nawroty procesu nowotworowego wystąpiły u 76 (36,4%) chorych. Powstawały w czasie od 2 miesięcy do 5 lat po leczeniu operacyjnym, średnio po 11 mie-

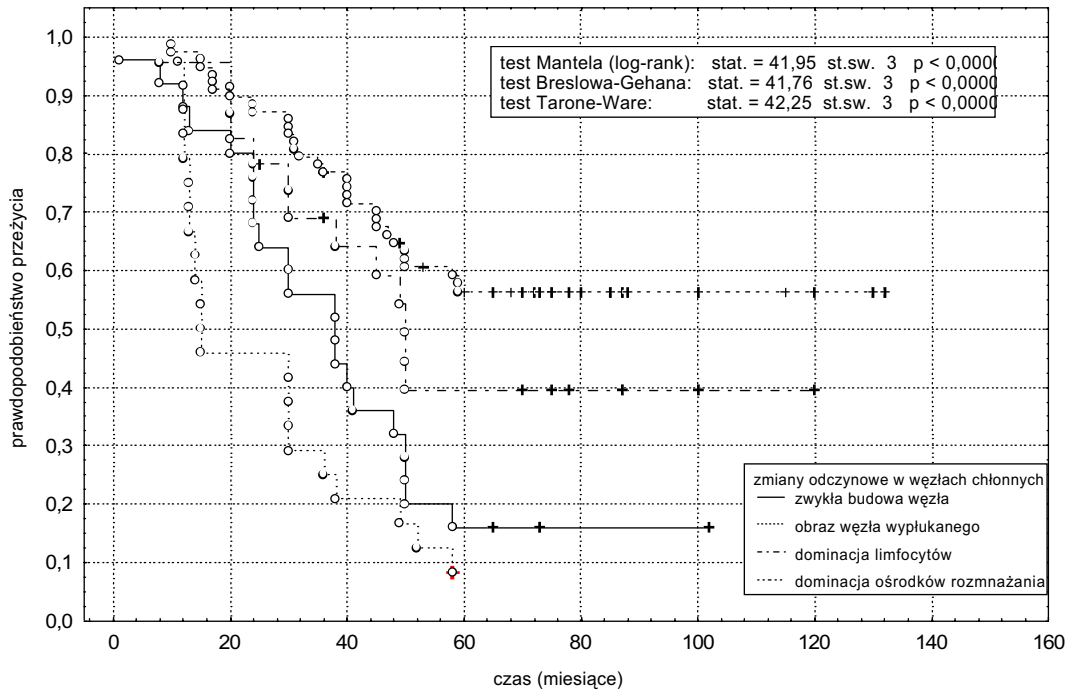
siącach. W badanej grupie, po stwierdzeniu wznowy miejscowej procesu nowotworowego, wszystkich chorych skierowano na uzupełniającą radioterapię. Niestety, wszyscy ci chorzy w krótkim okresie zmarli. Wznowy procesu nowotworowego w okolicznych węzłach chłonnych miały miejsce u 29 (13,9%) chorych. Powstawały one w okresie od 1 miesiąca do 6 lat po leczeniu operacyjnym, średnio po 13 miesiącach.

W opracowaniu statystycznym uzyskanych wyników klinicznych i morfologicznych stwierdzono najsilniejszą zależność istotną statystycznie ($p < 0,00005$) między prawdopodobieństwem przeżycia chorych a stopniem zaawansowania zmian określonym wg klasyfikacji TFG (prognoza pozytywna < 10 pkt.). Prawdopodobieństwo przeżycia chorych na raka krtani w zależności od sumy punktów wg klasyfikacji TFG przedstawia rycina 1.

Do innych cech kliniczno-morfologicznych guza pierwotnego, dla których znaleziono zależność statystyczną ($p < 0,05$), należą: głębokość i sposób naciekania nowotworu oraz obecność nacieku limfoidalnego w jego otoczeniu. Dla każdej z wymienionych cech guza pierwotnego wraz ze wzrostem uzyskanych punktów dla danego wykładnika prawdopodobieństwo czasu przeżycia chorych proporcjonalnie zmniejszało się. Analizując odsetek przeżyć w badanej grupie pacjentów w zależności od występowania przerzutów i zmian odczynowych w węzłach chłonnych, stwierdzono, że obecność rozrostu ośrodków rozmnażania lub odczynowej proliferacji komórek limfoidalnych są czynnikami rokowniczo korzystnymi. Obecność przerzutów węzłowych, brak pobudzenia węzła chłonnego, morfologicznie wyrażający się jego zwykłą budową lub obrazem węzła „wyplukanego” stanowią czynnik złego rokowania. Obecność naciekania torebki



Ryc.1. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych na raka krtani w zależności od sumy punktów wg klasyfikacji TFG



Ryc. 2. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych na raka krtani w zależności od rodzaju zmian odczynowych w węzłach chłonnych

pozostawała bez wpływu na odsetek przeżyć w badanej grupie chorych. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych na raka krtani w zależności od rodzaju zmian odczynowych w węzłach chłonnych przedstawia rycina 2.

W przeprowadzonej analizie ryzyka wznowy miejscowej wykazano istotną statystycznie zależność tego

wykładnika od cech morfologicznych guza pierwotnego, tj. stopnia zaawansowania zmian nowotworowych wg klasyfikacji TFG (prognoza pozytywna < 10pkt.) oraz głębokości inwazji. Dla pozostałych cech morfologicznych guza pierwotnego nie stwierdzono znamienności statystycznej. Dokładne dane przedstawia tabela I.

Tabela I. Analiza jednoczynnikowej regresji logistycznej czynników wznowy miejscowej w zależności od cech morfologicznych

Badany czynnik	Współczynnik regresji	SE	Ryzyko względne	95% przedział ufności dla ryzyka względnego	
Stożek histologicznej złośliwości					
G1			1,000		
G2	-0,161	0,315	0,851	0,459	1,578
G3	0,976	0,518	2,654	0,961	7,328
Liczba figur podziału					
1 – 2 mitozy			1,000		
2 – 3 mitozy	0,676	0,381	1,967	0,931	4,154
3 – 4 mitozy	0,924	0,371	2,519	1,218	5,210
5 lub więcej mitoz	0,404	0,506	1,498	0,556	4,041
Głębokość inwazji					
in situ i do lamina propria			1,000		
lamina propria + okoliczne mięśnie	0,969	0,415	2,636	1,168	5,950
głęboka inwazja z periosteum	1,408	0,342	4,089	2,090	7,999
Typ inwazji					
dobrze odgraniczone marginesy			1,000		
naciek litymi sznurami i wstęgami	-0,110	0,651	0,896	0,250	3,205
naciek małymi grupami	0,353	0,649	1,423	0,399	5,078
naciek pojedynczymi komórkami	0,511	0,861	1,667	0,308	9,014
Suma punktów „tumor front grading”					
6 – 9			1,000		
10 – 13	0,758	0,803	2,134	0,443	10,29
14 – 17	1,482	0,809	4,400	0,900	21,50
18 – 21	1,705	0,831	5,500	1,079	28,05
Naciek limfatyczny					
znaczny			1,000		
umiarkowany	0,126	0,397	1,134	0,521	2,468
niewielki	0,111	0,384	1,118	0,527	2,372
brak	-0,352	0,744	0,703	0,163	3,025

Wartości ryzyka istotnie większe od jedności wydrukowano pogrubioną czcionką

Tabela II. Analiza jednoczynnikowej regresji logistycznej czynników wznowy węzłowej w zależności od cech morfologicznych

Badany czynnik	Współczynnik regresji	SE	Ryzyko względne	95% przedział ufności dla ryzyka względnego	
Stopień złośliwości histopatologicznej					
G1			1,000		
G2	0,560	0,446	1,750	0,730	4,192
G3	-0,865	1,090	0,421	0,049	3,582
Liczba figur podziału					
1 – 2 mitozy			1,000		
2 – 3 mitozy	-0,022	0,601	0,978	0,302	3,174
3 – 4 mitozy	0,921	0,495	2,512	0,951	6,633
5 lub więcej mitoz	0,916	0,628	2,500	0,730	8,561
Głębokość inwazji					
in situ i do lamina propria			1,000		
lamina propria + okoliczne mięśnie	1,145	0,508	3,142	1,161	8,499
głęboka inwazja z periosteum	0,388	0,478	4,474	0,577	3,765
Typ inwazji					
dobrze odgraniczone marginesy			1,000		
naciek litymi sznurami i wstęgami	0,776	1,080	2,173	0,262	18,03
naciek małymi grupami	0,331	1,100	1,392	0,162	11,96
naciek pojedynczymi komórkami	1,417	1,240	1,125	0,360	47,31
Suma punktów „tumor front grading”					
6 – 9			1,000		
10 – 13	-0,529	0,845	0,589	0,112	3,087
14 – 17	0,151	0,837	1,163	0,225	6,004
18 – 21	0,318	0,864	1,375	0,253	7,483
Naciek limfatyczny					
znaczny			1,000		
umiarkowany	0,320	0,644	1,377	0,390	4,869
niewielki	0,995	0,590	2,705	0,851	8,592
brak	0,049	1,170	1,050	0,106	10,44
Obecność przerzutów w węzłach chłonnych w badaniu histopatologicznym					
brak			1,000		
obecne	1,895	0,806	5,760	1,755	13,02
Naciek torebki węzła					
brak			1,000		
obecny	-0,508	0,579	0,602	0,194	1,860
Zmiany odczynowe w węzłach chłonnych					
zwykła budowa węzła			1,000		
obraz węzła wypłukanego	-1,192	0,752	0,304	0,070	1,324
dominacja limfocytów w węzle	-2,337	1,110	0,097	0,011	0,849
dominacja ośrodków rozmnażania	-1,163	0,546	0,312	0,107	0,912

Wartości ryzyka istotnie różne (większe lub mniejsze) od jedności wydrukowano pogrubioną czcionką

Morfologicznymi wykładnikami, które miały znamienny wpływ na powstawanie wznowy węzłowej w badanej grupie pacjentów, były przerzuty i zmiany odczynowe w okolicznych węzłach chłonnych. W analizie statystycznej ryzyka wznowy węzłowej nie stwierdzono zależności statystycznej tego wykładnika dla ocenianych cech morfologicznych guza pierwotnego oraz występowania nacieku torebki węzła. Dokładne dane przedstawia tabela II.

DYSKUSJA

Analiza morfologiczna materiału operacyjnego nie ujawniła zależności między stopniem dojrzałości histologicznej nowotworu a losami chorych na raka krtani, co potwierdzają również badania innych autorów [6,7,10,11,12]. Wielu badaczy wskazuje jednak na znaczenie stopnia zróżnicowania jako czynnika rokowniczego, podkreślając, że dotyczy to szczególnie raków niskozróżni-

cowanych [6,10]. Ten niewątpliwie ważny wykładnik musi być jednak oceniany w wielu wycinkach pochodzących z rozmaitych obszarów guza. Co więcej, oceniane zmiany należy określać metodami choćby półilościowymi, które mogą pozwolić na uśrednienie spostrzeganych zmian morfologicznych. W badaniach histopatologicznych, poza cechą G, ocenia się również polimorfizm jądrowy, głębokość i sposób naciekania otoczenia, liczbę figur podziału, rozległość pól martwicy, obecność zatorów z komórek nowotworowych w obwodowych naczyniach guza oraz odczyny na granicy guza i otoczenia. Niestety, brak jest znaczących doniesień o niezależnym rokowniczym znaczeniu wymienionych morfologicznych wykładników w raku krtani. Częściej pojawiają się one jako składowa licznych klasyfikacji i skal oceny nowotworu pierwotnego [13,14,15,16,17,18]. W przeprowadzonych przez nas badaniach bardzo wartościowymi w określaniu rokowania u chorych z rakiem krtani okazało się zastosowanie

łącznej punktacji oceny nowotworu według kryteriów klasyfikacji TFG (*tumor front grading*). Podobne spostrzeżenia zanotowali inni autorzy, którzy uwzględniając różne cechy histopatologiczne podejmowali się wieloczynnikowej oceny morfologicznej guza i jego otoczenia dla wyznaczenia czynników prognostycznych w raku krtani [13,14,15,16,17,18]. Zastosowanie własnej klasyfikacji przez Annerotha, Batsakisa i Lunę pozwoliło autorom na wyodrębnienie grupy chorych z wyraźnie lepszym rokowaniem [13]. Próby prognozowania przebiegu raka krtani podjął się również Jacobsson [15], który wykazał, że ogólna liczba punktów wyliczonych w przedstawionej przez niego skali jest samodzielnym czynnikiem prognozowania, a najważniejszymi czynnikami rokowniczymi były: polimorfizm komórkowy i sposób inwazji. Nie wszyscy autorzy uznają klasyfikację Jacobssona jako podstawę oceny prognostycznej. Zatterstrom [18], stosując tę skalę, nie wykazał związku między stopniem złośliwości histologicznej a klinicznym przebiegiem choroby. Crissman [14], opierając się na systemie Jacobssona, zaproponował własną zmodyfikowaną skalę, a suma uzyskanych punktów stanowiła według autora samodzielny czynnik prognozowania. Inni autorzy nie uznają klasyfikacji Jacobssona i wsp., proponują własną ocenę histopatologiczną nowotworu [16,17]. Lund i wsp. [16,17] przedstawili system punktowy, który dokładniej definiował każdy stopień dla danej cechy guza. Autorzy wykazali, że ten sposób oceny złośliwości nowotworu koreluje z czasem przeżycia, obecnością przerzutów w węzłach chłonnych i stopniem zaawansowania klinicznego. Należy podkreślić, że wymienione wyżej wykładniki morfologiczne, pomocne w rokowaniu przebiegu raka krtani, cechuje pewna doza subiektywizmu zależna od różnych czynników, m.in. umiejętności oceniającego, sposobu zabezpieczania materiału do badania histopatologicznego, wreszcie zaplecza technicznego w danym ośrodku. Niektórzy autorzy podkreślają zróżnicowanie utkania części centralnych i obwodowych raka, co może tłumaczyć różnice wyników badania histopatologicznego [7,14,19]. Morfologiczna ocena zaawansowania nowotworu we froncie guza, czyli jego najbardziej obwodowej, inwazyjnej i najmniej zróżnicowanej części, stanowi interesujące pole badań morfologicznych, mogące zatem służyć rokowaniu u pacjentów operowanych z powodu nowotworu złośliwego. Potwierdzają to wyniki innych autorów, chociaż analizy stopnia natężenia zmian w obwodowych częściach nacieku nowotworowego w raku płaskonabłonkowym krtani podejmowało do tej pory tylko niewielu [7,19]. Wielkoborky i wsp. [7] wykazali wysoką korelację sumy punktów TFG z czasem bezobjawowego przeżycia pacjentów oraz obecnością wznów procesu nowotworowego. Podobne wyniki uzyskał Gabriel i wsp. [19], którzy wskazali na konieczność poszerzenia tradycyjnej diagnozy histopatologicznej o cechę TFG, która dobrze określa dynamikę wzrostu nowotworu

i jest czynnikiem niezależnym prognostycznie od cech G i T oraz może mieć znaczenie w określaniu czasu przeżycia chorych. Ocena obszaru tkankowego między naciekiem nowotworowym a otoczeniem przeprowadzona w naszych badaniach pozwoliła na wyciągnięcie praktycznych wniosków odnośnie prognozy. Znaczenie występowania nacieków limfoidalnych w otoczeniu guza oraz ich wpływ na rozwój procesu nowotworowego jest tematem nielicznych prac [7,20]. Wyniki te nie wykazują jednak jednoznacznego potwierdzenia roli komórek limfatycznych w rozwoju guza oraz związku ich obecności z pomyślnym rokowaniem.

Obecność przerzutów węzłowych okazała się być jednym z ważniejszych wykładników prognostycznych w analizowanej grupie chorych. Wyniki licznych badań potwierdzają te spostrzeżenia [4,7,12,21,22,23]. Myers i wsp. [4], analizując przypadki z zaawansowanym rakiem okolicy nadgłośnia, zanotowali zmniejszenie odsetka chorych z ponad dwuletnim czasem przeżycia z 84% do 46%, jeżeli badanie histopatologiczne wykazało obecność przerzutów w węzłach chłonnych. Welkoborsky i wsp. [7] zanotowali również wpływ zajęcia węzłów chłonnych procesem nowotworowym na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia wznów węzłowych i skrócenia czasu przeżycia. Zagadnieniem dyskusyjnym pozostaje nadal określenie, jaki wpływ na rokowanie w chorobie nowotworowej ma naciekanie przez raka torebki węzła. W dużych seriach przypadków okazuje się, że czynnikiem prognostycznym jest obecność lub brak przerzutu w węzle, niezależnie od stopnia zajęcia torebki węzła. Potwierdzają to również nasze obserwacje, w których bez względu na to czy przerzut obejmował tylko strukturę węzła chłonnego, czy również torebkę, wyniki były jednakowo złe prognostycznie. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy, którzy nie potwierdzili znaczenia prognostycznego zajęcia torebki regionalnych węzłów chłonnych w przewidywaniu czasu przeżycia u chorych na raka krtani [24,25]. Większość badaczy uważa jednak występowanie nacieku torebki węzła za wykładnik rokowniczy odzwierciedlający wysoki stopień zaawansowania procesu nowotworowego [4,26,27]. Stankiewicz i wsp. [28], analizując obrazy histologiczne przerzutów węzłowych, zanotowali występowanie nacieku pozatorebkowego węzła w raku płaskonabłonkowym krtani w około 1/3 chorych z przerzutami. Autorzy zwrócili również uwagę na występowanie nacieków nowotworowych dochodzących do torebki węzła bez przerywania jej ciągłości bądź niszczących strukturę torebki i przechodzących do otaczających węzeł tkanek [28]. Opisane zmiany, będące niejako stopniami progresji nowotworu w węzle chłonnym, mogą wiązać się z prognozą u pacjentów z rakiem krtani i stwierdzonymi przerzutami węzłowymi. Johnson i wsp. określili jego częstość na 58% przypadków [26]. W Polsce Skarżyński i wsp. stwierdzili, że obecność nacieków pozatorebkowych pogarsza o połowę możliwość

5-letniego wyleczenia, redukując odsetek chorych przeżyjących ten okres z 45,4% do 22,6% [27]. Daleko wyższy stopień zaawansowania procesu nowotworowego u chorych w naszym materiale oraz znaczny odsetek guzów zajmujących okolicę nadgłośniową, a więc charakteryzujących się znacznie większą inwazyjnością węzłów chłonnych (w tym również torebki węzłów) aniżeli w innych ośrodkach, wiązała się z występowaniem nacieku torebki w węzłach chłonnych w niemal wszystkich przypadkach. Nie bez wpływu pozostaje również fakt, że tylko nieznaczny odsetek pacjentów, zarówno z naciekiem torebkowym jak i bez zajęcia torebki węzła, żył dłużej niż pięć lat. Wśród patologów dokonuje się również ocen reakcji immunologicznych skierowanych przeciwko nowotworom i na tej podstawie kreuje się prognozy, pomimo iż mechanizm obrony organizmu przed rozwojem choroby nowotworowej nie został do końca wyjaśniony. Niestety, nie ma wielu prac dotyczących oceny związku występowania odczynów węzłowych a rokowaniem w raku krtani [29]. Na podstawie własnych wyników zanotowaliśmy, że odczynowa proliferacja komórek limfoidalnych oraz rozrost ośrodków rozmnażania stanowią

pozytywny wykładnik rokowniczy. Koncepcję tę potwierdzają wyniki prac Stankiewicza i wsp. [29], którzy uważają, że odczynowy przerost węzła chłonnego jest wykładnikiem obrony immunologicznej i jest czynnikiem prognostycznie korzystnym. Obecność „wypalonych” węzłów lub jego zwykła budowa przemawiają za upośledzeniem zdolności obronnych organizmu i wiąże się ze złą prognozą.

Reasumując, czynnikami pogarszającymi rokowanie chorych na raka krtani są: wysoka suma punktów w skali TFG, głębokie naciekanie raka obejmujące chrząstki krtani, drobnoogniskowy charakter nacieku nowotworowego, brak odczynu zapalnego na granicy nowotwór-otoczenie, obecność przerzutów w węzłach chłonnych oraz brak węzłowej odpowiedzi immunologicznej. Czynniki wpływającymi na powstawanie wznowy miejscowej są: wysoka suma punktów w skali TFG oraz głębokie naciekanie raka obejmujące chrząstki krtani. Czynniki wpływającymi na powstawanie wznowy węzłowej są: obecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych oraz brak węzłowej odpowiedzi immunologicznej.

Piśmiennictwo

- Lissowska J, Zatoński W. Nowotwory krtani w Polsce na tle innych krajów Europy. Hipotezy etiologiczne. *Otolaryngol Pol* 1992; 46 (3): 211-215.
- Zatoński W, Gadomska H, Abramczuk A. Nowotwory złośliwe krtani. Analiza epidemiologiczna. *Otolaryngol Pol* 1983; 37 (4): 413-417.
- Dowlatshahi K, Fan M, Bloom KJ i wsp. Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast carcinoma: A preliminary study. *Cancer* 1999; 86: 990-996.
- Myers E, Alvi A. Management of carcinoma of the supraglottic larynx: evolution, current concepts and future trends. *Laryngoscope* 1996; 106: 559-567.
- Sieczka SP, Jaworowska E, Jach K i wsp. Wartości standardowych metod oznaczania przerzutów do węzłów chłonnych szyi w raku gardła dolnego i krtani. *Otolaryngol Pol* 1994; 48: 124-127.
- Stefanowa-Urbaniak A, Niezbitowski A. Histokliniczne czynniki rokownicze u chorych na raka płaskonabłonkowego górnych dróg oddechowych. *Otolaryngol Pol* 1991; 65, 1: 25-29.
- Welkoborsky HJ, Dienes HP, Hinni M i wsp. Predicting recurrence and survival in patients with laryngeal cancer by means of DNA cytometry, tumor front grading and proliferation markers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 503-510.
- Hosmer D, Lemeshow S. Applied logistic regression. John Wiley & Sons, Inc., New York, 1989.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958; 53: 457-481.
- Geelen CPL, Hordijk GJ, Ravasz LA i wsp. Degree of tumour differentiation as a prognostic factor in advanced laryngeal cancer. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1995; 49: 1-4.
- Klijanienko J, El-Naggar AK, de Braud F i wsp. Tumor vascularisation, mitotic index, histopathologic grade and DNA ploidy in the assessment of 114 head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer* 1995; 75 (7): 1649-1656.
- Manni JJ, Terhaard CHJ, de Boer MF i wsp. Prognostic factors for survival in patients with T3 laryngeal carcinoma. *Am J Surg* 1992; 164: 682-687.
- Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignance grading in oral squamous cell carcinoma. *Scand J Dent Res* 1987; 95: 229-234.
- Crissman JD, Zarbo RJ. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: histologic parameters with prognostic value. W: Fee WE Jr, Goepfert H, Johns ME Strong EW, Ward PH (eds). *Head and Neck Cancer*. Vol. 2. Decker, Toronto, 1990.
- Jacobsson P, Eneroth CM, Killander D i wsp. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1973; 12: 1-8.
- Lund C, Sogaard H, Elbrond O i wsp. Histological grading of epidermoid carcinomas in the head and neck. *Dan Med Bull* 1977; 24: 162-166.
- Lund C, Sogaard H, Elbrond O i wsp. Epidermoid carcinoma of the larynx. VI. Histologic grading in the clinical evaluation. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1976; 15: 293-304.
- Zatterstrom U, Wenneberg J, Ewers S i wsp. Prognostic factors in head and neck cancer: histologic grading, DNA ploidy and nodal status. *Head Neck* 1991; 13: 477-487.
- Gabriel A, Namysłowski G, Ziółkowski A i wsp. Porównanie przydatności stopnia różnicowania histologicznego G i zaawansowania nowotworu w froncie guza w przewidywaniu czasu przeżycia i wznowy u chorych z rakiem krtani. *Otolaryngol Pol* 1997; 28, 51: 188-191.
- Wolf GT, Hudson J, Peterson K i wsp. Lymphocyte subpopulations infiltrating squamous cell carcinomas of the head and neck: Correlations with extent of tumor and prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 95: 142-152.

21. Devaney SL, Ferlito A, Rinaldo A i wsp. Pathologic detection of occult metastases in regional lymph nodes in patients with head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 2000; 120: 344-349.
22. Devaney SL, Ferlito A, Rinaldo A i wsp. The pathology of neck dissection in cancer of the larynx. *ORL* 2000; 62: 204-211.
23. Snow GB, Annyas AA, von Slooten EA i wsp. Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol* 1982; 7: 185-192.
24. Gregor RT, Oei SS, Hilgers FJ i wsp. Management of cervical metastases in supraglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 845-850.
25. Patt BS, Close LG, Wuitch F. Prognostic significance of sinus histiocytosis. *Laryngoscope* 1993; 103: 498-502.
26. Johnson JT, Barnes EL, Myers EN i wsp. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. *Arch Otolaryngol* 1981; 107: 725-729.
27. Skarżyński H, Osuch-Wójcikiewicz E, Ligeliński R i wsp. Czynniki prognostyczne w przypadkach przerzutów raka krtani i gardła dolnego do węzłów chłonnych szyi. *Otolaryngol Pol* 1993; 47 (3): 217-220.
28. Stankiewicz C, Zaorski P, Kamiński M. Nacieki pozatrebkowe węzłów chłonnych szyi w raku krtani. *Otolaryngol Pol* 1994; 48 (16): 145-148.
29. Stankiewicz C. Rokownicze znaczenie odczynów węzłowych w raku krtani. *Otolaryngol Pol* 1994; 48 (16): 145-148.