

# Povezanost laringofaringealnog refluksa i karcinoma skvamoznog epitela grkljana

---

**Jerković, Ivan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:549648>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-30**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Ivan Jerković

POVEZANOST LARINGOFARINGEALNOG REFLUKSA I KARCINOMA SKVAMOZNOG  
EPITELA GRKLJANA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Ivan Jerković

POVEZANOST LARINGOFARINGEALNOG REFLUKSA I KARCINOMA SKVAMOZNOG  
EPITELA GRKLJANA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: doc.dr.sc. Diana Maržić, dr. med

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ 2023. na Katedri za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Marko Velepič, dr. med
2. doc.dr.sc. Jelena Vukelić, dr. med
3. doc.dr.sc. Ivana Mikolašević, dr. med

Rad sadrži 28 stranica, 5 slika, 0 tablica, 29 literaturnih navoda.

*Zahvaljujem se mentorici, doc.dr.sc. Diani Maržić, dr. med na svim savjetima i pomoći pri pisanju ovog diplomskog rada.*

*Posebno hvala cijeloj obitelji i mojoj Nikki na podršci koju su mi uvijek pružali. U najtežim trenucima uvijek su stajali uz mene i omogućili mi da se vratim na noge.*

*Htio bih se zahvaliti i prijateljima koje sam stekao za cijeli život, koje neću nikada zaboraviti i koji su uljepšali svaki dio studiranja.*

## SADRŽAJ

UVOD.....	1
SVRHA RADA.....	2
PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	3
1. LARINGOFARINGEALNI REFLUKS.....	3
1.1 Klinička manifestacija .....	5
1.2 Dijagnoza .....	7
1.3 Liječenje.....	10
2. KARCINOM GRKLJANA.....	12
2.1 Etiologija.....	13
2.2 Epidemiologija.....	13
2.3 Patofiziologija.....	14
2.4 Evaluacija.....	16
2.5 Liječenje.....	16
3. UČINAK LARINGOFARINGEALNOG REFLUKSA I POVEZANOST SA KARCINOM GRKLJANA .....	17
4. RASPRAVA .....	19
5. ZAKLJUČAK.....	21
6. SAŽETAK .....	22
7. SUMMARY .....	23
8. LITERATURA .....	24
9. ŽIVOTOPIS.....	28

## POPIS SKRAĆENICA I SINONIMA

LPR – laringofaringealni refluks ( *eng. Laryngopharyngeal reflux* )

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest ( *eng. Gastroesophageal reflux disease* )

HCL – klorovodična kiselina ( *eng. Hydrochloric acid* )

MII – multikanalna intraluminalna impedancija ( *eng. Multichannel intraluminal impedance* )

RSI – indeks simptoma refluksa ( *eng. Reflux symptom indeks* )

RFS – rezultati nalaza refluksa ( *eng. Reflux finding score* )

IPP – inhibitor protonske pumpe ( *eng. Proton pump inhibitor* )

HPV – humani papiloma virus ( *eng. Human papillomavirus* )

## UVOD

Laringofaringealni refluks ( LPR ) i karcinom skvamoznog epitela grkljana dva su različita klinička entiteta koji utječu na funkciju grkljana, organa odgovornog za stvaranje glasa i zaštitu dišnih putova tijekom gutanja. Dok je LPR ne – neoplastični poremećaj uzrokovan abnormalnim refluksom želučane kiseline i drugog želučanog sadržaja, karcinom skvamoznog epitela grkljana odnosi se na malignu transformaciju stanica koje oblažu grkljan. Laringofaringealni refluks je stanje koje karakterizira povratni tok želučane kiseline i probavnih enzima u grkljan i ždrijelo što rezultira različitim simptomima. Za razliku od gastroezofagealne refluksne bolesti ( GERB ) koja prvenstveno zahvaća donji dio jednjaka, LPR zahvaća gornji dišni trakt. Uobičajeni simptomi LPR-a uključuju kronični kašalj, promuklost, osjećaj globusa i iritacija grla. Dugotrajna izloženost tkiva grkljana kiselinu i pepsinu može dovesti do upale i oštećenja sluznice što ako se ne liječi može dovesti do razvoja različitih oboljenja uključujući premaligne i maligne lezije grkljana . S druge strane karcinom skvamoznog epitela grkljana vrsta je raka koja nastaje malignom transformacijom skvamoznih stanica koje oblažu grkljan. To je najčešći oblik raka grkljana koji čini više od 95% malignog oboljenja ovog sijela. Karcinom skvamoznih stanica grkljana obično se razvija kod pojedinaca koji imaju povijest kronične upotrebe duhana i alkohola. Dugotrajno izlaganje ovim kancerogenima može dovesti do genetskih mutacija u epitelnim stanicama grkljana, što u konačnici rezultira nekontroliranim rastom i širenjem malignih stanica. Uobičajeni simptomi karcinoma skvamoznih stanica grkljana uključuju promuklost, otežano gutanje, kroničan kašalj, bol u grlu i prisutnost kvržice na vratu. Iako su LPR i karcinom grkljana različita stanja, mogu imati zajedničke simptome koji se preklapaju, poput kroničnog kašlja i promuklosti.



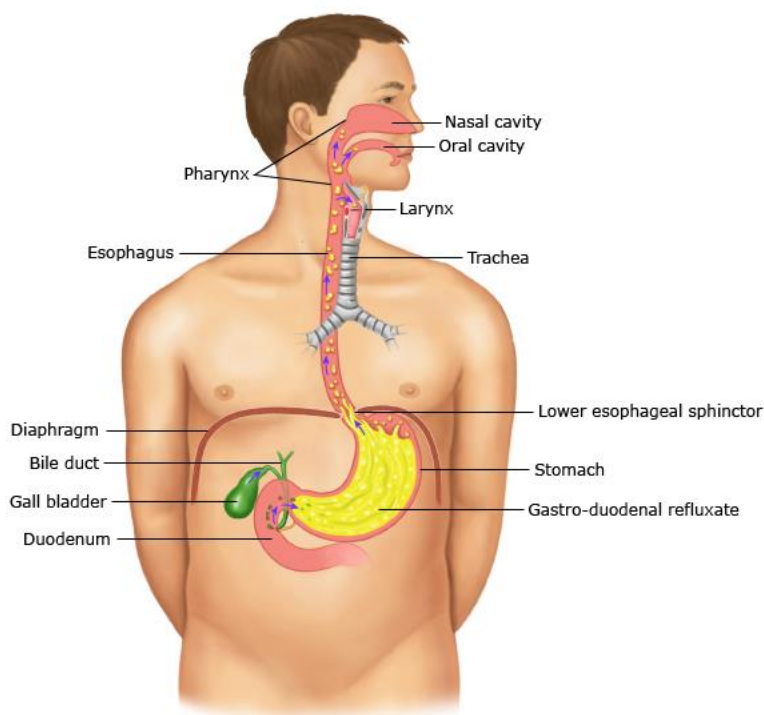
## SVRHA RADA

U ovom radu istražiti će se karakteristike, čimbenike rizika, simptome, dijagnozu i mogućnosti liječenja i za LPR i za karcinom skvamoznog epitela grkljana. Također proučiti će se potencijalna povezanost laringofaringealnog refluksa i karcinoma grkljana. Razumijevanje ovih stanja pomoći će u ranom otkrivanju, odgovarajućem liječenju i poboljšanju ishoda za pacijente pogođene ovim stanjima.

## PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

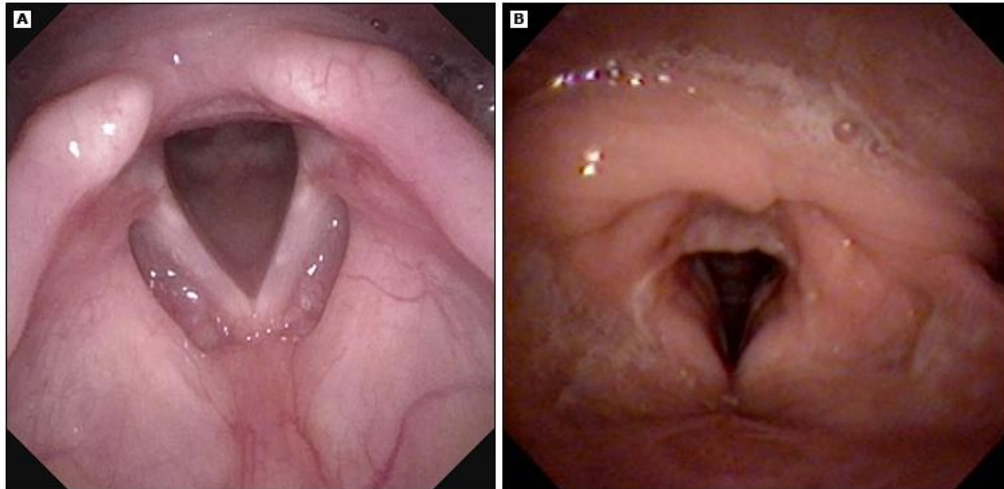
### 1. LARINGOFARINGEALNI REFLUKS

Laringofaringealni refluks označava povrat želučanog sadržaja u laringofarinks odnosno povrat želučanog sadržaja koji sadržava pepsin, soli žučnih kiselina i drugih proteina koji izazivaju promjene na sluznici laringofarinksa te ostatak sluznice dišnog sustava (1). Negativan utjecaj povrata sadržaja odražava se kao nastanak upale tkiva gornjeg dišnog sustava koji nastaje djelovanjem želučanog refluksa koji na sluznici uzrokuje morfološke promjene. Jednjak za razliku od grkljana ima nekoliko mehanizama obrane kako bi se zaštitio od štetnog djelovanja želučanog sadržaja. Naime epitel jednjaka izlučuje sluz alkalnog sadržaja te unutarstaničnim mehanizmima neutralizira kiseline bikarbonatima (2). S druge strane epitel grkljana obložen je pseudostratificiranim epitelom koji je sklon negativnom djelovanju kiselog sadržaja (3). Pepsin ima glavnu ulogu u patofiziologiji laringofaringealnog refluksa. U normalnim uvjetima pepsin je aktivan samo u želudcu pri razinama pH između 1,5 – 2 (4). Nova istraživanja pokazala su da pepsin može ostati nekoliko sati u tkivima grkljana. Utvrdilo se da može doći do endocitoze pepsina koji može opstati i u ne kiselim uvjetima te uzrokovati stanične promjene (5). Popuštanjem donjeg ezofagealnog sfinktera dolazi do retrogradnog povrata želučanog sadržaja u jednjak. U slučaju popuštanja gornjeg ezofagealnog sfinktera, kao u slučaju laringofaringealnog refluksa, dolazi do povrata sadržaja u grkljan.



*Slika 1. Disfunkcija donjeg i gornjeg ezofagealnog sfinktera uzrokuje refleks gastroduodenalnog sadržaja u gornji dišni sustav.*

U grkljanu pepsin i klorovodična kiselina (HCL) mogu oštetiti sluznicu glasnica a time posljedično i mukozni val čija vibratorna funkcija je važna u stvaranju glasa. Kod osoba koje boluju od laringofaringealnog refleksa jedan od obrambenih mehanizama je kašalj, no kod osoba sa značajno razvijenim stanjem dolazi do promjene neuralne osjetljivosti te oni ne mogu izazvati adekvatan refleks kašljanja kao odgovor na kiselinu. Na taj način kiselina i pepsin mogu olakšanim putem dospjeti u donje dišne puteve i oštetiti sluznicu. Sluzničke strukture dišnog sustava osjetljive su na djelovanje želučanog sadržaja pa epitelna oštećenja nastaju veoma brzo vodeći ka promuklosti, disfagiji i kroničnom kašlju (6).



*Slika 2. Normalan grkljan (A) Teški oblik LPR-a u području grkljana (B)*

### 1.1 Klinička manifestacija

Pacijenti s laringofaringealnim refluksom mogu se prezentirati različitim simptomima s obzirom na zahvaćenost gornjeg dišnog sustava. Simptomi mogu biti nespecifični, te se preklapati sa drugim stanjima koji imaju slične simptome. Međutim najčešće se prezentiraju u području grkljana stoga su simptomi promuklost, kašalj, kronično čišćenje grla, globus, disfagija, epizode gušenja. Pored navedenog, simptomi se mogu javiti i u drugim organima poput nosa, sinusima, plućima i ždrijelu. Generalno simptomi su relativno nespecifični ali trebaju pobuditi sumnju na LPR pogotovo kod pacijenata koji boluju od GERB-a. Promuklost kao jedan od glavnih simptoma ove bolesti opisana je kao odstupanje kvalitete glasa. Promuklost je posljedica morfološkog i funkcionalnog oštećenja sluzničkog površnog sloja glasnice koje nastaje retrogradnim povratom želučane kiseline i pepsina kroz gornji ezofagealni sfinkter. Postoje mnogobrojni dokazi o

povezanosti refluksa i posteriornog laringitisa uključujući interaritenoidnu hipertrofiju i kontaktnu ulceraciju sa ili bez formiranja granuloma (7). Kronični kašalj može biti potaknut izravnim učincima refluksnog sadržaja u laringofarinksu, mikroaspiracijom u pluća ili vagalnim refleksima, uzrokujući hiperreaktivnost dišnih putova. Kašalj nastaje stimulacijom refleksnog luka. Refleksni luk iniciran je aktivacijom receptora za kašalj koji se ne nalaze samo u epitelu gornjih i donjih dišnih putova, već i u jednjaku, dijafragmi, želucu i perikardu. Mehanički receptori stimulirani su dodiranjem, pomicanjem i u ovom slučaju kiselinom. Zbog razvijene refleksne hipersenzitivnosti čak i niske razine refluksnog sadržaja jednjaka mogu izazvati kašalj. Dodatni znakovi koji bi uputili na laringealni i faringealni refluks jesu aritenoidni eritem i edem. Multikanalna intraluminalna impedancija ( MII ) je metoda koja se koristi u procjeni laringofaringealnog refluksa u pacijenata sa kroničnim kašljem (8). Posljedica LPR-a jest pojava rekurentnog laringospazma. Pacijenti s rekurentnim laringospazmom često doživljavaju povremenu potpunu opstrukciju gornjih dišnih putova koja je povezana sa epizodama pojačanog povrata želučanog sadržaja. Ono rezultira kratkim razdobljima bifaznog stridora i afonije ( nemogućnost vokalizacije ). Ovakvo stanje nastaje zbog izravnog učinka refluksata na senzorne receptore grkljana, uzrokujući refleksno aktiviranje intrinzičnih mišića grkljana što zatim dovodi do zatvaranja glotisa radi zaštite donjih dišnih putova (9,10). Postoji i mogućnost razvoja subglotične stenoze koja ponekad zahtjeva kiruršku intervenciju.

## 1.2 Dijagnoza

Postoje dvije teorije u pristupu liječenja laringofaringealnog refluksa. Prva teorija zalaže se za empirijsko liječenje i oslanja se na pacijentov odgovor na terapiju. Zagovornici druge teorije pristup liječenju vide u prvotnom specifičnom dijagnostičkom testiranju nakon kojeg slijedi terapija. Potonja teorija omogućuje više personalizirani pristup liječenju, izbjegava nepotrebnu uporabu lijekova, te je u nekim slučajevima financijski isplativija. Suprotno tome, empirijskim liječenjem izbjegava se neugodno testiranje. Američka akademija za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata ne preporuča empirijsku terapiju pacijenata sa izoliranim simptomima promuklosti bez vizualizacije grkljana. Nekoliko istraživanja pokazalo je propuste u vidu prepoznavanja karcinoma grkljana kojima je inicijalno dijagnosticiran laringofaringealni refluks. Empirijsko liječenje najprikladnije je za pacijente sa blagim simptomima i za mlade inače zdrave osobe. Kod starijih pacijenata sa težim simptomima i složenijom kliničkom slikom preferira se detaljniji dijagnostički pristup kako bi im se omogućio individualizirani pristup liječenju (11,12,13). Empirijsko liječenje oslanja se na sposobnosti liječnika da postavi dijagnozu laringofaringealnog refluksa temeljeno na fizikalnom pregledu i povijesti bolesti, koje mora biti popraćeno odgovorom pacijenta na terapiju (14). Osim toga liječniku kao pomoć u postavljanju dijagnoze može se poslužiti standardiziranim instrumentom poput *Reflux Symptom Indeks – RSI*. RSI je upitnik od devet stavki koji se fokusira na uobičajene simptome refluksa i ocjenjuje ih na ljestvici koja se zbraja kako bi se dobio rezultat.

Indeks simptoma refluksa ( RSI >13=odstupanje)

Koje od navedenih teškoća ste imali u posljednjih mjesec dana?

Odgovori	0-nema problema	5-veliki problem
1.	Promuklost ili probleme s glasom	0 1 2 3 4 5
2.	Pročišćavanje grla	0 1 2 3 4 5
3.	Višak sekreta u grlu ili postnazalni drip	0 1 2 3 4 5
4.	Teškoće gutanja hrane, tekućine ili tableta	0 1 2 3 4 5
5.	Kašalj nakon hranjenja ili ležanja	0 1 2 3 4 5
6.	Teškoće disanja ili epizode gušenja	0 1 2 3 4 5
7.	Kašalj	0 1 2 3 4 5
8.	Osjećaj knedle u grlu ili da je nešto zapelo u grlu	0 1 2 3 4 5
9.	Žgaravica, bolovi u prsima/trbuhu, vraćanje kiseline	0 1 2 3 4 5

Iako je prilično nespecifičan, RSI je obično dovoljan da uhvati većinu slučajeva laringofaringealnog refluksa (15).

Dijagnostičar se može poslužiti *Reflux Finding Score* – om ( *RFS* ) kako bi mogao procijeniti prisutnost i težinu abnormalnosti uočenih tijekom laringoskopije. RFS je ljestvica težine od osam točaka stvorena za kvantificiranje endoskopskih nalaza. U početnim validacijskim studijama, RFS je pokazao 95 postotnu točnost u dijagnosticiranju laringofaringealnog refluksa.

## Reflux Finding Score ( RFS>7=odstupanje )

1. Subglotični edem	0 – odsutan 2 – prisutan
2. Ventrikuularna obliteracija	2 - parcijalna 4 – kompletna
3. Eritem/hiperemija	2 – samo aritenoidi 4 – difuzni
4. Oteklina glasnica	1 – blaga 2 – umjerena 3 – značajna 4 - polipoidna
5. Difuzni laringealni edem	1 – blagi 2 – umjeren 3 – značajan 4 -obstruktivan
6. Hipertrofija stražnje komisure	1 – blaga 2 – umjerena 3 – značajna 4 –obstruktivna
7. Granulom	0 – odsutan 2 – prisutan
8. Gusti endolaringealni sekret	0 – odsutan 2 - prisutan

Detaljniji dijagnostički pristup u vidu testiranja obuhvaća laringoskopiju, pH impedancija, ezofagoskopiju i dr. Kao što je već navedeno laringoskopija nam služi za detaljniju i specifičniju obradu pacijenata. Njome možemo isključiti druge patologije pogotovo kod pacijenata kod kojih ne postoji jasna klinička slika. Laringoskopija je osobito korisna u procijeni drugih zabrinjavajućih patologija kod pacijenata sa simptomima LPR-a poput laringealnih i faringealnih lezija (16). Zlatni standard u postavljanju dijagnoze laringofaringealnog refluksa jest test pH impedancije. Test pH impedancije izvodi se pomoću transnazalnog katetera koji bilježi i prati protok refluksa te istovremeno mjeri pH. Kateter je neugodan za pacijente i oni mogu proizvoditi višak sline, gutati češće te samim time promijeniti rezultate. Međutim nije jasno koja je razina izloženosti sadržaju refluksa ( pepsinu i kiseline ) u ždrijelu i grkljanu abnormalna. Također nije razjašnjeno koliko ekstenzivno mora biti izlaganje refluksu tijekom pojedine epizode da bi došlo do ozljede. Dodatan test koji može biti od pomoći u liječenju pacijenata s LPR-om jest ezofagoskopija iako se ona ne



može koristiti u dijagnosticiranju LPR-a. Izloženost kiselinu i pepsinu može imati različit utjecaj na tkiva jednjaka, grkljana i ždrijela, mnogi pacijenti sa LPR-om ne moraju nužno imati promjene u jednjaku. Stoga, iako ezofagoskopija ne može eliminirati postojanje LPR-a, može pružiti vizualnu potvrdu ozljede povezane s čestim povratkom sadržaja u jednjak ako je on prisutan (17).

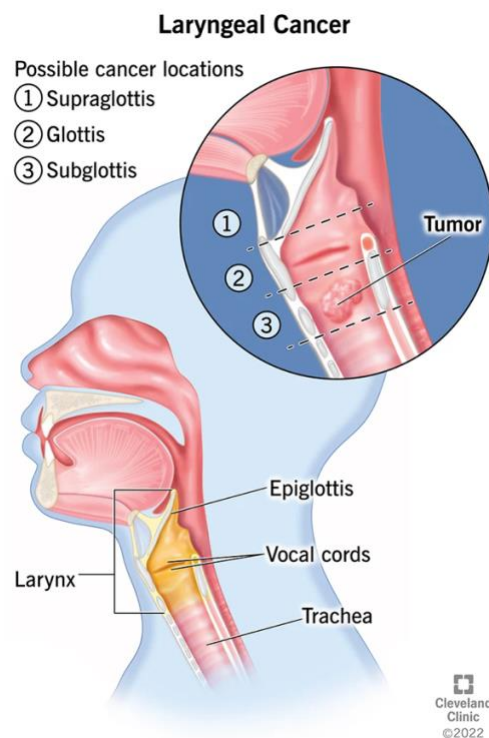
### 1.3 Liječenje

Liječenje laringofaringealnog refluksa obuhvaća kombinaciju promjene životnih navika, dijetalne prehrane i medikamentoznog liječenja. Što se tiče promjena životnih navika ono uključuje prestanak pušenja, smanjiti ili održavati idealnu tjelesnu težinu, izbjegavati saginjanje nakon jela, elevaciju uzglavlja kreveta. Smanjiti ili izbjegavati hranu koja bi potaknula pojačani refluks poput ljute i masne hrane, čokolada, kava, čajevi, alkohol i kisela hrana ( npr. limun, rajčica) (18). Medikamentozno liječenje obuhvaća inhibitore protonske pumpe, blokatore histaminskih receptora, alginata i antacida. Najčešće propisani lijekovi u liječenju laringofaringealnog refluksa jesu inhibitori protonske pumpe (IPP). Mehanizam djelovanja jest inhibicija izlučivanja kiseline iz parijetalnih stanica želuca. Samim time neutraliziraju stvaranje kiselog medija koji je potreban za aktivaciju pepsina i ostalih enzima. Za početak terapije preporučuje se primjena IPP-a jednom dnevno 30 minuta prije doručka ili večere. Jedna od opcija jest omeprazol 40 mg oralno jednom dnevno ili lansoprazol 30 mg oralno jednom dnevno. U slučaju neadekvatnog efekta terapije može se povećati doza na dva puta na dan (19). Provedeno je nekoliko istraživanja na temu učinkovitosti terapije inhibitorima protonske pumpe. Randomizirana placebo kontrolirana ispitivanja pokazala su dvojake rezultate; jedna skupina pokazala je efikasnost dok sa druge strane terapija se nije

pokazala učinkovitom. U jednoj meta analizi koja je uključivala 10 grupa i 480 pacijenata u kojoj se provodila terapija inhibitorima protonske pumpe, promjena načina života i dijetalna prehrana pokazala je skromnu učinkovitost. U drugoj meta analizi koja je uključivala 13 grupa i 831 pacijenata rezultati su isto bili mješoviti. Analizom se uočilo da primjenjujući RSI za evaluaciju i terapija inhibitorima protonske pumpe ukazala se učinkovitom. Kod pacijenata koji su pokazali napredak liječenjem inhibitorima protonske pumpe liječenje se nastavlja tri do šest mjeseci. Nakon tri mjeseca terapije kod pacijenata kojima nestanu simptomi liječenje inhibitorima protonske pumpe se prekida. Kod onih koji i dalje imaju blage simptome preporuča se kontrolna laringoskopija i nastavak liječenja iduća tri mjeseca tako da se poveća doza te uvedu blokatori histaminskih receptora (H<sub>2</sub>) prije spavanja. Pacijenti kojima se terapija nije pokazala učinkovitom nakon tri mjeseca preporuča se dodatna prvenstveno gastroenterološka obrada. Ukidanje terapije provodi se postepeno kako bi se spriječila hipersekrecija želučane kiseline. Histaminski 2 blokatori najčešće se koriste kao zamjenska terapija prilikom ukidanja terapije (20,21,22). Alginati su polisaharidi dobiveni iz morske trave koji tvore viskoznu tvar koja prilikom izlaganja kiselim sadržaju želuca stvara fizičku barijeru te na taj način sprječava povratak refluksata u jednjak. Oni ujedno neutraliziraju postprandijalnu kiselinu u proksimalnom dijelu želuca. Budući da imaju poznatu učinkovitost oni se sve više propisuju u liječenju LPR-a budući da imaju malo poznatih nuspojava. Preporučena doza je tri puta dnevno a svakako prije spavanja. Antacidi imaju svoju primjenu kod pacijenata sa blagim simptomima LPR-a u slučaju jednokratnog očekivanja refluksa.

## 2. KARCINOM GRKLJANA

Karcinomi grkljana predstavljaju drugi najčešći tumor u području glave i vrata. Najčešće se tumori grkljana javljaju kod dugogodišnjih pušača. Tumor može zahvaćati razne strukture grkljana a ovisno o lokalizaciji manifestira se različitim simptomima. Otkrivanje tumora grkljana u ranoj fazi pokazalo je visoku učinkovitost liječenja kirurškim putem ili radioterapijom čuvajući grkljan, dok otkrivanje u kasnijim fazama zahtjeva radikalnije kirurške metode i agresivniju i kombinira terapiju. Najzastupljeniji tip tumora jest karcinom skvamoznog epitela grkljana (23).



Slika 3. Karcinom grkljana može se pojaviti u bilo kojoj od regija grkljana; supraglotis, glotis i subglotis

## 2.1 Etiologija

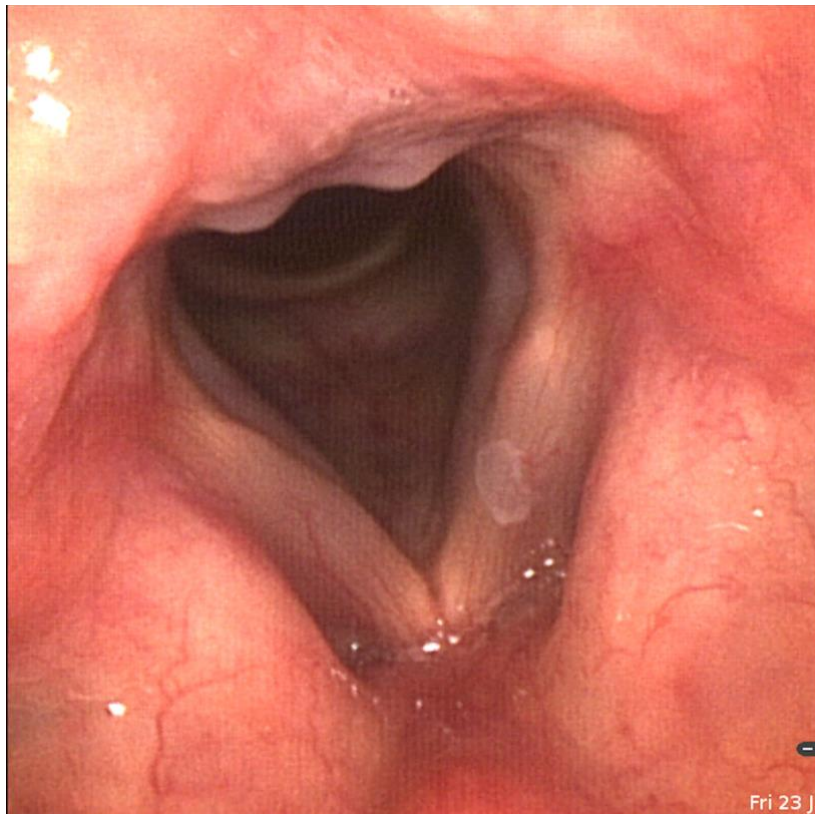
Najznačajniji rizični faktor za razvoj karcinoma grkljana jest pušenje, ono je povezano u 70-90 posto slučajeva. Svaka povijest pušenja povećava rizik u razvoju karcinoma. Također povećano konzumiranje alkohola u vezi je sa razvojem karcinoma, pogotovo u kombinaciji sa pušenjem. U odnosu na druge karcinome glave i vrata, izloženost humanom papiloma virusu (HPV) kao uzročnika nije utvrđena. Drugi faktori rizika uključuju stariju životnu dob, prehrana bogata mastima, izloženost raznim bojama, azbestu, radijaciji i plinovima (23).

## 2.2 Epidemiologija

Svake godine u Sjedinjenim Američkim Državama karcinom grkljana dijagnosticira se u otprilike 13 000 slučajeva što predstavlja 1/3 tumora glave i vrata. Srednja dob pacijenata jest 65 godina u kojoj prevladava muški spol u odnosu na ženski. U 98 posto slučajeva radi se o karcinomima lokaliziranim u supraglotičnoj i glotičnoj regiji, gdje su glotični karcinomi tri puta češći. Subglotičnu regiju zahvaća otprilike 2 posto slučajeva. Tumori otkriveni u ranom stadiju pokazuju visoku stopu izlječenja sa stopama kontrole u rasponu od 90-95 posto za T1 karcinome glotične regije, te 80-90 posto za supraglotičnu regiju. Ovi tumori skloni su poštednoj kirurškoj intervenciji koja štedi glasnice. U slučaju lokalno uznapredovanih karcinoma stadija T4 stopa kontrole iznosi 40-70 posto te oni često zahtijevaju radikalniji kirurški pristup u vidu laringektomije (23).

### 2.3 Patofiziologija

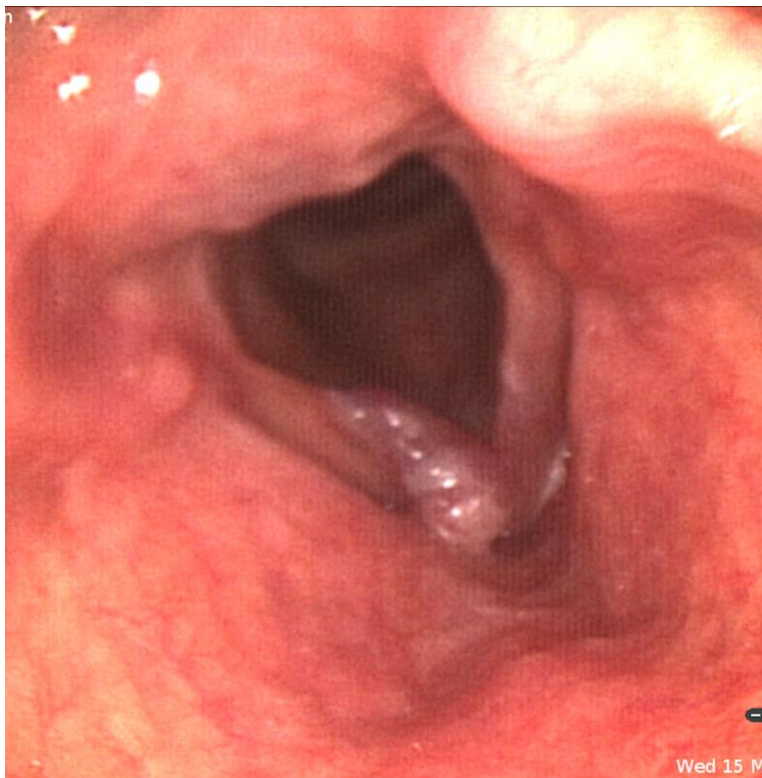
Većina karcinoma grkljana predstavlja dobro diferencirane skvamozne karcinome. Mali broj slučajeva obuhvaća varijante skvamoznog karcinoma poput verukozne karcinome, sarkomatoidne karcinome i neuroendokrine karcinome. Karcinom skvamoznih stanica razvija se iz premalignih lezija poput leukoplakije i eritroplakije. Leukoplakija nastaje zbog epitelne hiperplazije i okarakterizirana je kao hiperparakeratoza.



*Slika 4. Leukoplakija lijeve glasnice*

Putevi širenja karcinoma ovise o njihovom primarnom sijelu i njihovoj limfnoj drenaži i povezanosti. Tumori grkljana podijeljeni su na supraglotičnu, glotičnu i subglotičnoj regiju. Supraglotična regija podijeljena je na suprahoidni epiglotis, infrahoidni epiglotis, lažne glasnice,

ariepiglотиčne nabore i aritenoide. Suprahoidni epiglотиčni tumori mogu rasti egzofitički i superiorno. U drugim slučajevima širenje može ići inferiornim putem te zahvatiti epiglotis i uništiti hrskavicu. Infrahoidni epiglottični tumori imaju tendenciju cirkumferencijskog rasta gdje mogu zahvatiti ariepiglottične nabore i lažne glasnice. U 55 posto slučajeva dolazi do infiltracije u limfni sustav i širenje u II i IV regiju vrata. Tumor koji se nalazi u glottičnoj regiji najčešće zahvaća samo jednu glasnicu. Među prvim simptomima koji se javljaju jest promuklost praćena bolnosti prilikom gutanja i u uznapredovanim slučajevima bolnost istostranog uha.



*Slika 5. Karcinom desne glasnice grkljana*

## 2.4 Evaluacija

Obavljenim fizikalnim pregledom, direktnom vizualizacijom tkiva grkljana i biopsijom primarne lezije prilikom laringoskopije postavlja se dijagnoza. Normalna procedura prilikom otkrivanja tumora grkljana bez obzira da li se radi o ranom ili kasnom stadiju uključuje i popratnu slikovnu metodu, CT vrata s kontrastom. Ona nam omogućuje detaljniji prikaz struktura koje nam nisu bile vidljive prilikom laringoskopije. Prilikom obrade pacijenta s rakom grkljana uzimaju se u obzir mnogobrojni čimbenici poput: pokretnost glasnica, zahvaćenost regija, prisutnost cervikalnih ili udaljenih metastaza, zahvaćenost baze jezika, tiroidne hrskavice, jednjaka i limfnih čvorova vrata (23).

## 2.5 Liječenje

Liječenje karcinoma grkljana ovisi o stadiju bolesti. Razlikujemo rane i uznapredovale tumore. Rani karcinomi grkljana predstavljaju stadij I ( T1N0M0 ) i stadij II ( T2N0M0 ). Liječenje tumora ranog stadija bazira se na monoterapiji ( radioterapija ili parcijalno kirurško liječenje ). Posljednjih dvadesetak godina u zamahu su parcijalni zahvati na grkljanu koji se izvode tranoralnom laserskom kirurgijom premda otvorene tehnike parcijalnih zahvata imaju slično vrijeme preživljenja ali su povezane s većom mogućnosti postoperacijskih komplikacija i dužinom hospitalizacije. Uznapredovali tumori grkljana predstavljaju stadije III i IV. Kod ovih tumora potrebna je multimodalna terapija koja uključuje kirurško liječenje s nastavkom radioterapije i/ili kemoterapije. Uznapredovali tumori grkljana zahtijevaju radikalniji kirurški pristup, totalnu laringektomiju, rjeđe „near total“, tročetvrtinske laringektomije, te disekciju vrata kod zahvaćenih ili potencijalno zahvaćenih limfnih čvorova. (24,25)

### 3. UČINAK LARINGOFARINGEALNOG REFLUKSA I POVEZANOST SA KARCINOM GRKLJANA

Nakon što smo proučili glavne karakteristike, simptome, dijagnozu i liječenje laringofaringealnog refluksa i skvamoznog karcinoma grkljana u ovom odlomku proučiti ćemo na temelju nekoliko istraživanja da li postoji povezanost LPR-a i pojave karcinoma grkljana. Prvo istraživanje temeljilo se na djelovanju pepsina kao kancerogenog faktora na stanice laringofarinska. Rezultati istraživanja pokazali su da je pepsin značajno promijenio ekspresiju 27 gena koji sudjeluju u kancegorenezi te je djelovao na 22 miRNK za koje je poznato da su promijenjene kod osoba koje boluju od karcinome glave i vrata. Također pepsin je otkiven u 60 posto (3/5) bioptata karcinoma grkljana. Ovi podaci govore nam u korist pepsina kao kancerogenog promotora u razvoju karcinoma larinksa (26). Cilj drugog istraživanja koje je provedeno na tri grupe pacijenata bilo je usporediti prevalenciju i težinu refluksa između pacijenata s karcinomom grkljana i razvijenim laringofaringealnim refluksom. Prva grupa sastojala se od 29 pacijenata sa tumorom grkljana, druga grupa od 33 pacijenata sa laringofaringealnim refluksom i treća grupa od 70 pacijenata sa povezanim laringealnim simptomima. Analizom rezultata nije se otkrila direktna povezanost djelovanja refluksa na razvoj karcinoma grkljana, no nije ni isključila mogućnost (27). Treće istraživanje temeljilo se prisutnosti pepsina i žučnih kiselina u slini kao potencijalni rizični faktor u razvoju karcinoma. Istraživanje se provelo na dvije grupe pacijenata. Prva grupa sastojala se od 30 pacijenata sa T1 laringealnim karcinomom i druga grupa od 34 zdravih pacijenata. Analizirale su se razine pepsina, enzimatskoj aktivnosti enzima pepsina i razine žučnih kiselina u slini. Uočeno je da kod pacijenata s karcinomom grkljana imamo značajno povišene vrijednosti pepsina i žučnih kiselina. To nam govori u prilog da postoji mogućnost djelovanja sastojaka LPR-a u razvoju



karcinoma grkljana (28). Četvrto istraživanje baziralo se na procjeni prisutnosti refluksa 24 satnom pH-metrijom u bolesnika s prekancerozama ili karcinomom grkljana. Rezultati istraživanja pokazali su značajnu povezanost laringofaringealnog refluksa i pojave karcinoma gornjeg dišnog sustava. Podaci govore u prilog dugotrajnoj izloženosti ( >20 godina ) refluksu, pogotovo žučnim kiselinama, kao statistički značajnim rizikom za razvoj prekanceroznih lezija i skvamoznog karcinoma grkljana (29).

#### 4. RASPRAVA

Disfunkcija gornjeg i donjeg ezofagealnog sfinktera dovodi do nastanka laringofaringealnog refluksa. Povratkom želučanog sadržaja dolazi do upale tkiva u gornjim dišnim putevima, čija tkiva su vrlo osjetljiva na agresivno djelovanje pepsina i kiselina. Razvojem upale i ne adekvatnim odnosno zakašnjelim liječenjem stvara se kronična upala koja uzrokuje značajne morfološke promjene na sluznici grkljana. Morfološke promjene praćene su i funkcionalnim promjenama koje se prezentiraju u vidu promuklosti, disfagije, kroničnog kašlja i osjećaja globusa. Stoga nam je vrlo bitno što ranije prepoznati i dijagnosticirati oboljenje kako bi pacijentu omogućili što bolju kvalitetu života. Pomoć u dijagnosticiranju LPR-a omogućile su nam metode poput laringoskopije, pH impedancije i ezofagoskopije. Također liječniku će standardizirani upitnik RSI i RFS skala omogućiti lakše postavljanje dijagnoze. Liječenje se provodi inhibitorima protonske pumpe, blokatorima histaminskih receptora, alginatima i antacidima. Pojedina istraživanja govore u prilog nastanku karcinoma grkljana dugotrajnoj izloženosti refluksu odnosno štetnim djelovanjem pepsina i žučnih kiselina kao glavnih sastojaka refluksa. Izloženost kancerogenim tvarima uzrokuje promjene u morfologiji samog tkiva. Prvotno dolazi do nastanka hiperplazije u vidu leukoplakije ili eritroplakije kao glavnih prekanceroznih lezija. Napredak hiperplastičnog epitela u displastični epitel vodi u razvoj karcinoma grkljana. Karcinom grkljana zloćudna je tvorevina nastala zloćudnom transformacijom stanica grkljana. Upravo karcinom grkljana predstavlja 1/3 svih tumora glave i vrata. Najzastupljeniji tip tumora jest karcinom skvamoznog epitela grkljana. Sam tumor može zahvatiti jednu od tri regije, a to su supraglotična, glotična i subglotična regija. Klinička slika i stadij tumora značajno ovise o metodama i pristupu liječenja tumora. Tumori otkriveni u ranim stadijima pokazuju značajnu uspješnost u liječenju i očuvanju organa. S druge

strane slabije diferencirani i kasno otkriveni tumori imaju lošije prognoze te je vrlo često potrebna agresivna terapija i radikalniji kirurški pristup.

## 5. ZAKLJUČAK

Rezultati istraživanja povezanosti laringofaringealnog refluksa i nastanka skvamoznog karcinoma grkljana pokazali su da se dugogodišnjom izloženosti pepsinu i žučnim kiselinama povećava vjerojatnost nastanka tumora grkljana. Pepsin ima značajnu ulogu u zloćudnoj pretvorbi epitela grkljana djelujući na nekoliko razina. Osim izazivanja upale i promjene morfologije tkiva grkljana pepsin djeluje i na ekspresiju 27 gena koji sudjeluju u kancerogenezi. Kod pacijenata sa simptomima laringofaringealnog refluksa poput promuklosti, kroničnog kašlja i disfagije potrebna je detaljna klinička obrada budući da se isti simptomi preklapaju sa simptomima karcinoma grkljana. Prva linija liječenja laringofaringealnog refluksa jesu inhibitori protonske pumpe, zatim antagonisti histaminskih receptora, antacidi i alginati prema preporučenim algoritmima. Efikasnost terapije procjenjuje se nakon tri mjeseca. Nezadovoljavajućim rezultatima, terapija se može promijeniti, odnosno povećati početna doza ali i proširiti dijagnostička obrada. Karcinom grkljana označava malignu transformaciju epitela grkljana koji može etiološki biti povezan sa LPR-om. Važno je prevenirati kancerogenezu i nastanak karcinoma grkljana utječući na etiološke faktore budući da terapija malignog oboljenja ovisi o stadiju bolesti. Rani tumori grkljana se liječe parcijalnim zahvatima grkljana ili primarno radioterapijom dok uznapredovali tumori zahtijevaju radikalne kirurške zahvate praćene složenijom i agresivnijom kombiniranom terapijom što značajno utječe na kvalitetu života.

## 6. SAŽETAK

Laringofaringealni refluks označava povrat želučanog sadržaja u laringofarinks odnosno povrat želučanog sadržaja koji sadržava pepsin, soli žučnih kiselina i drugih proteina koji izazivaju promjene na epitelu laringofarinksa te ostatak epitela dišnog sustava. Pacijenti s laringofaringealnim refluksom mogu se prezentirati različitim simptomima s obzirom na zahvaćenost gornjeg dišnog sustava. Međutim najčešće se prezentiraju u području grkljana stoga su simptomi promuklost, kašalj, kronično čišćenje grla, globus, disfagija, epizode gušenja. Postoje dvije teorije u pristupu liječenja laringofaringealnog refluksa. Prva teorija zalaže se za empirijsko liječenje i oslanja se na pacijentov odgovor na terapiju. Zagovornici druge teorije pristup liječenju vide u prvotnom specifičnom dijagnostičkom testiranju nakon kojeg slijedi terapija. Liječenje laringofaringealnog refluksa obuhvaća kombinaciju promjene životnih navika, dijetalne prehrane i medikamentoznog liječenja. Medikamentozno liječenje obuhvaća inhibitore protonske pumpe, blokatore histaminskih receptora, alginat i antacide.

Karcinomi grkljana predstavljaju drugi najčešći tumor u području glave i vrata. Najzastupljeniji tip tumora jest karcinom skvamoznog epitela grkljana. Najznačajniji rizični faktor za razvoj karcinoma grkljana jest pušenje, ono je povezano u 70-90 posto slučajeva. U 98 posto slučajeva radi se o karcinomima lokaliziranim u supraglotičnoj i glotičnoj regiji, gdje su glotični karcinomi tri puta češći. Subglotičnu regiju zahvaća otprilike 2 posto slučajeva. Liječenje karcinoma grkljana ovisi o stadiju bolesti. Razlikujemo rane i uznapredovale tumore.

Ključne riječi: laringofaringealni refluks, pepsin, žučne kiseline, inhibitori protonske pumpe, karcinom grkljana.

## 7. SUMMARY

Laryngopharyngeal reflux means the return of stomach contents into the laryngopharynx, i.e. the return of stomach contents containing pepsin, bile acid salts and other proteins that cause changes in the epithelium of the laryngopharynx and the rest of the epithelium of the respiratory system. Patients with laryngopharyngeal reflux can present with different symptoms regarding the involvement of the upper respiratory system. However, they are most often presented in the area of the larynx, so the symptoms are hoarseness, cough, chronic throat clearing, globus, dysphagia, episodes of suffocation. There are two theories in the treatment approach for laryngopharyngeal reflux. The first theory advocates empirical treatment and relies on the patient's response to therapy. Proponents of the second theory see the approach to treatment in the initial specific diagnostic testing followed by therapy. The treatment of laryngopharyngeal reflux includes a combination of lifestyle changes, diet and medication. Medical treatment includes proton pump inhibitors, histamine receptor blockers, alginates and antacids.

Carcinomas of the larynx are the second most common tumor in the head and neck region. The most common type of tumor is carcinoma of the squamous epithelium of the larynx. The most significant risk factor for the development of laryngeal cancer is smoking, it is related in 70-90 percent of cases. In 98 percent of cases, it is about cancers localized in the supraglottic and glottic region, where glottic cancers are three times more common. The subglottic region is affected in approximately 2 percent of cases. Treatment of laryngeal cancer depends on the stage of the disease. We distinguish between early and advanced tumors.

Key words: laryngopharyngeal reflux, pepsin, bile acids, proton pump inhibitors, laryngeal cancer.

## 8. LITERATURA

1. Remacle M, Lawson G. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16728890/>
2. Menzes MA, Herbella FAM. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28258452/>
3. Bulmer DM, Ali MS, Brownlee IA, Dettmar PW, Pearson JP. Laryngeal mucosa: its susceptibility to damage by acids and pepsin. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20213655/>
4. Piper DW, Fenton BH. pH stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4158734/>
5. Johnston N, Wells CW, Samuels TL, Blumin JH. Rationale for targeting pepsin in the treatment of reflux disease. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20860281/>
6. Heda R, Toro F, Tombazzi CR. Physiology, Pepsin. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537005/>
7. Cherry J, Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5722896/>
8. Kahrilas PJ, Smith JA, Dicpinigaitis PV. A casual relationship between cough and gastroesophageal reflux disease (GERD) has been established: a pro/con debate. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24221340/>
9. Bai Y, Jing XR, Xia Y, Tao XN. Paroxysmal Laryngospasm: A Rare Condition That Respiratory Physicians Must Distinguish from Other Diseases with a Chief Complaint of Dyspnea. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32695244/>

10. Loughlin CJ, Koufman JA. Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesophageal reflux. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8948611/>
11. Cohen SM, Garrett CG. Hoarseness: is it really laryngopharyngeal reflux?. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18025948/>
12. Fritz MA, Persky MJ, Fang Y, Simpson CB, Amin MR, Akst LM, Postma GN. The Accuracy of the Laryngopharyngeal Reflux Diagnosis: Utility of the Stroboscopic Exam. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27301897/>
13. Rafii B, Taliercio S, Achlatis S, Ruiz R, Amin MR, Branski RC. Incidence of underlying laryngeal pathology in patients initially diagnosed with laryngopharyngeal reflux. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24155128/>
14. Gooi Z, Ishman SL, Bock JM, Blumin JH, Akst LM. Laryngopharyngeal reflux: paradigms for evaluation, diagnosis, and treatment. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24789800/>
15. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12150380/>
16. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11568561/>
17. Wong WM, Bautista J, Dekel R, Malong IB, Tuchinsky I, Green C, Dickman R, Esquivel R, Fass R. Feasibility and tolerability of transnasal/per-oral placement of the wireless pH capsule vs. Traditional 24-h oesophageal pH monitoring—a randomized trial. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15679765/>
18. Koufman JA. Low-acid diet for recalcitrant laryngopharyngeal reflux: therapeutic benefits and their implications. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21675582/>



19. Park W, Hicks DM, Khandwala F, Ritcher JE, Abelson TI, Milstein C, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15995512/>
20. Lam PK, Ng ML, Cheung TK, Wong BY, Tan VP, Fong DY, Wei WI, Wong BC. Rebaprazol is effective in treating laryngopharyngeal reflux in a randomized placebo-controlled trial. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303417/>
21. El-Serag HB, Lee P, Buchner A, Inadomi JM, Gavin M, McCarthy DM. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11316215/>
22. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20332770/>
23. Koroulakis A, Agarwal M. Laryngeal cancer. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526076/>
24. Marijić B. Nuklearni izražaj receptora epidermalnog faktora rasta u skvamoznim epitelnim regijama grkljana. Rijeka, 2021.
25. Maržić D. Izražaj ribonuklearnog proteina IMP3 u kancerogenezi skvamoznog epitela grkljana. Rijeka, 2020.
26. Johnston N, Yan JC, Hoekzema CR, Samuels TL, Stoner GD, Blumin JH, Bock JM. Pepsin promotes proliferation of laryngeal and pharyngeal epithelial cells. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22570308/>

27. Ozlgedik S, Yorulmaz I, Gokcan K. Is laryngopharyngeal reflux an important risk factor in the development of laryngeal carcinoma?. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16252124/>
28. Sereg-Bahar M, Jerin A, Hocevar-Boltezar I. Higher levels of total pepsin and bile acids in the saliva as a possible risk factor for early laryngeal cancer. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25810702/>
29. Galli J, Cammarota G, Volante M, De Corso E, Almadori G, Paludetti G. Laryngeal carcinoma and laryngo-pharyngeal reflux disease. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17345929/>

## 9. ŽIVOTOPIS

Ivan Jerković rođen je 17. travnja 1997. godine u Puli u Republici Hrvatskoj. Nakon osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja koje je pohađao u Poreču, 2017. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. U mladosti intenzivno se bavio sportskim aktivnostima pogotovo nogometom i rukometom. Ljubav prema medicini razvija od malih nogu koji su mu usadili roditelji, otac Mirko i majka Mirjana ujedno i njegovi najveći životni uzori. Ljetno vrijeme između akademskih godina provodi uz stručnu praksu na području Poreča.