

UDK 617.53-006.6-072.1  
COBISS.SR-ID 191848713

## ZNAČAJ PANENDOSKOPIJE U OTKRIVANJU NEPOZNATOG PRIMARNOG KARCINOMA VRATA – PRIKAZ SLUČAJA

*Silvana Babić (1), Aleksa Korugić (1), Maša Petrović (2), Svetozar Memarović (1), Tamara Nedeljković (1)*

(1) KLINIKA ZA OTORINOLARINGOLOGIJU I MAKSILOFACIJALNU HIRURGIJU, UNIVERZITETSKI KLINIČKI CENTAR SRBIJE, 11000 BEOGRAD, SRBIJA; (2) INSTITUT ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI “DEDINJE”, 11000 BEOGRAD, SRBIJA

**SAŽETAK:** UVOD:Cistične mase vrata kod odraslih pacijenata predstavljaju značajan dijagnostički izazov, jer mogu prikriti metastatsku bolest. Iako se cistične cervikalne metastaze najčešće povezuju sa HPV-pozitivnim planocelularnim karcinomima orofarinksa, cistična prezentacija ne isključuje HPV-negativnu etiologiju. Cilj rada je da se ukaže na značaj sistematskog dijagnostičkog pristupa, uključujući panendoskopiju sa bilateralnom tonzilektomijom, u obradi cervikalnih metastaza nepoznatog primarnog porekla. **PRIKAZ SLUČAJA:**Prikazana je pacijentkinja starosti 47 godina sa bezbolnom cističnom promenom u levoj parotidnoj regiji, inicijalno radiološki tumačenom kao benigna lezija. Histopatološka analiza nakon hirurške ekstirpacije pokazala je cističnu metastazu planocelularnog karcinoma sa ekstrakapsularnom ekstenzijom, uz p16 negativnost. Daljom dijagnostičkom obradom, uključujući panendoskopiju i obostranu tonzilektomiju, identifikovan je sinhroni bilateralni HPV-negativni planocelularni karcinom tonzila. Nakon obostrane selektivne disekcije vrata sprovedena je adjuvantna radioterapija uz hemioterapijskupotencijaciju. Na kontrolnom pregledu nije bilo znakova recidiva bolesti. **ZAKLJUČAK:** Cistična masa vrata kod odraslih mora se smatrati malignom dok se ne dokaže suprotno. Negativan radiološki nalaz ne isključuje postojanje primarnog tumora u orofarinksu. Prikazani slučaj potvrđuje dijagnostičku vrednost panendoskopije sa bilateralnom tonzilektomijom u identifikaciji okultnog primarnog tumora, naročito u kontekstu HPV-negativne bolesti.

**Ključne reči:** cistična masa vrata; cervikalna metastaza; panendoskopija; planocelularni karcinom tonzila; HPV-negativan

### UVOD

Izraštaji na vratu kod odraslih pacijenata predstavljaju čest klinički problem i značajan dijagnostički izazov u svakodnevnoj otorinolaringološkoj praksi. Za razliku od pedijatrijske populacije, kod koje su cistične promene vrata najčešće kongenitalne i benigne, kod odraslih pacijenata svaka novonastala masa zahteva temeljnu i sistematsku dijagnostičku obradu zbog realne mogućnosti malignog porekla [1]. Upravo u ovoj populaciji inicijalno benigno tumačenje lezije može dovesti do kašnjenja u postavljanju dijagnoze i odlaganja adekvatnog onkološkog lečenja.

Posebnu dijagnostičku dilemu predstavljaju cistične lezije vrata, koje se u odsustvu lokalnih simptoma, inflamacije ili infiltrativnog rasta često percipiraju kao benigne promene. Međutim, kod odraslih pacijenata cistična morfologija ne isključuje malignitet, već naprotiv može predstavljati manifestaciju metastatske bolesti.

Cistične cervikalne metastaze najčešće se dovode u vezu sa HPV-pozitivnim planocelularnim karcinomima orofarinksa, naročito tonzila i baze jezika [2]. Ova povezanost je tokom poslednjih godina dovela do raširenog kliničkog uverenja da cistična struktura metastaze implicira HPV-pozitivnu etiologiju i potencijalno povoljniju biološku karakteristiku tumora. Međutim, HPV-negativni orofaringealni karcinomi predstavljaju biološki i klinički različit entitet, sa drugačijim faktorima rizika, agresivnijim tokom bolesti i nepovoljnijom prognozom [3]. Prikazi cističnih metastaza poreklom iz HPV-negativnih tumora su retki i uglavnom potiču iz starije literature, zbog čega i dalje predstavljaju dijagnostičku zamku u savremenoj kliničkoj praksi.

Cilj ovog rada je da se kroz prikaz slučaja ukaže na značaj panendoskopije u dijagnostici cervikalnih metastaza nepoznatog primarnog porekla, kao i da se naglasi potreba za strukturiranim i sistematskim pristupom

cističnim promenama vrata kod odraslih pacijenata.

### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja starosti 47 godina javila se na otorinolaringološki pregled zbog bezbolne promene u levoj parotidnoj regiji, koju je primetila nekoliko meseci ranije i koja je postepeno rasla, bez znakova inflamacije ili drugih lokalnih simptoma. Negirala je otorinolaringološke tegobe. Aktivni pušač duže od 20 godina, dok alkohol ne konzumira. U ličnoj anamnezi navodi depresiju, zbog koje je na terapiji antidepressivima. Nije bilo podataka o ranijem malignitetu. U porodičnoj anamnezi zabeležen je karcinom orofarinksa kod sestre pacijentkinje.

Kliničkim pregledom uočena je jasno ograničena, elastična, pokretna i bezbolna tumorska promena prečnika oko 3 cm u levoj parotidnoj regiji. Koža iznad promene bila je urednog izgleda. Ostali otorinolaringološki nalaz bio je uredan.

Ultrazvučnim pregledom vrata opisana je ovalna, dobro ograničena cistična promena bez suspektne vaskularizacije na kolor-dopler pregledu. MSCT vrata i sva tri sprata ždrele sa kontrastom pokazao je cističnu leziju lokalizovanu ispod donjeg pola leve parotidne žlezde, bez znakova infiltracije okolnih struktura i bez uvećanih cervikalnih limfnih čvorova. Na osnovu radioloških nalaza promena je inicijalno tumačena kao benigna.

S obzirom na nejasnu etiologiju i lokalizaciju lezije, maksilofacijalni hirurrg je indikovao hiruršku ekstirpaciju promene. Histopatološkom analizom utvrđeno je da se radi o limfnom čvoru sa cističnom metastazom planocelularnog karcinoma. Imunohistohemijski nalaz pokazao je pozitivnost na CK i p40, uz negativan p16 i CK7, kao i negativan EBER-ISH nalaz. Uočena je ekstrakapsularna ekstenzija metastaze.

Nakon dobijanja histopatološkog nalaza sprovedena je dalja dijagnostička obrada u cilju identifikacije primarnog tumora. Učinjena je panendoskopija gornjeg aerodigestivnog trakta sa ciljanim biopsijama, kao i obostrana tonzilektomija. Histopatološkom analizom oba tonzilarna preparata potvrđen je infiltrativni planocelularni karcinom, HPV-negativan (p16-), uz prisutnu limfovaskularnu invaziju i bez perineuralne invazije.

U daljem toku lečenja pacijentkinja je podvrgnuta obostranoj selektivnoj disekciji

vrata, pri čemu u odstranjenim limfnim čvorovima nije utvrđena rezidualnaneoplastična proliferacija. Slučaj je prikazan multidisciplinarnom konzilijumu za karcinome glave i vrata, nakon čega je indikovana postoperativna radioterapija uz hemioterapijskupotencijaciju. Sprovedena je radioterapija ukupne doze 64 Gy u 32 frakcije, uz dva ciklusa cisplatina (CDDP) u dozi od 100 mg/m<sup>2</sup>.

Na kontrolnom pregledu nakon završenog lečenja lokalni i regionalni nalaz bio je bez znakova recidiva bolesti. Kao terapijsku komplikaciju pacijentkinja je razvila postterapijsku kserostomiju II gradusa. Indikovano je intenzivno onkološko praćenje u kraćim vremenskim intervalima.

### DISKUSIJA

Prikazani slučaj ilustruje tipičan scenario u kome cistična morfologija i odsustvo simptoma dovode do benignog tumačenja nalaza. Poznato je da cistične mase vrata kod odraslih predstavljaju dijagnostičku zamku. Savremene smernice naglašavaju da se svaka perzistentna cervikalna masa kod odraslih mora smatrati malignom dok se ne dokaže suprotno, te da dijagnostički algoritam treba da bude sistematski i jasno sekvenciran, sa preferencijom aspiracione biopsije tankom iglom kao inicijalne metode, uz izbegavanje primarne otvorene biopsije limfnog čvora [1]. Iako je kod naše pacijentkinje otvorena biopsija predstavljala prvi dijagnostički korak, dalja obrada je sprovedena u skladu sa savremenim preporukama.

U kontekstu planocelularnog karcinoma nepoznatog primarnog porekla, orofarinks, a naročito palatinalnetonzile, predstavlja najčešće mesto okultnog primarnog tumora. Savremene serije pokazuju da se primarna lezija identifikuje u tonzili kod približno jedne četvrtine pacijenata nakon dijagnostičke tonzilektomije. Takođe, sistematske analize ukazuju da prevalenca sinhronog bilateralnog ili kontralateralnog tonzilarnog karcinoma može dostići oko 10% kod bolesnika sa karcinomom glave i vrata nepoznatog primarnog porekla, što dodatno opravdava rutinsku obostranu tonzilektomiju u dijagnostičkom algoritmu [4].

Značajno je istaći da unilateralna tonzilektomija može dovesti do propuštanja kontralateralnog ili sinhronog tumora. Literatura navodi da se kod određenog procenta pacijenata sa planocelularnim karcinomom nepoznatog

primarnog porekla primarni tumor identifikuje isključivo nakon bilateralne tonsilektomije, dok se bilateralni tonsilarni karcinom, iako retka pojava, smatra klinički značajnim entitetom. U našem slučaju, sistematski pristup sa obostranom tonsilektomijom omogućio je detekciju sinhronog bilateralnog HPV-negativnog karcinoma tonzila, čime je potvrđena dijagnostička vrednost ovakvog algoritma. Ovi nalazi imaju neposredne kliničke implikacije i dodatno opravdavaju rutinsku bilateralnu tonsilektomiju u okviru panendoskopske obrade, čak i u situacijama kada slikovne metode ne ukazuju na jasno suspektu leziju [4,5].

Iako kontrastni MSCT vrata predstavlja standardnu inicijalnu dijagnostičku metodu u obradi cervikalnih metastaza, njegova senzitivnost za detekciju malih, submukoznih ili kriптиčnih HPV-vezanih orofaringealnih tumora ostaje ograničena. Umerena senzitivnost (oko 60–70%) uz relativno visoku specifičnost (80–90%) ukazuje da negativan radiološki nalaz ne isključuje postojanje primarnog tumora u orofarinksu [6]. Zbog toga savremeni dijagnostički algoritmi preporučuju multimodalni pristup koji obuhvata kombinaciju imidžing metoda, endoskopski pregled u opštoj anesteziji i selektivne hirurške procedure, uključujući bilateralnu tonsilektomiju i, po potrebi, lingvalnutonzilektomiju.

HPV-negativni orofaringealni karcinomi predstavljaju biološki različit entitet u odnosu na HPV-pozitivne tumore. Češće su povezani sa klasičnim faktorima rizika, pre svega dugotrajnom izloženošću duvanu i alkoholu, pokazuju izraženiju keratinizaciju, veću genetsku nestabilnost i u pravilu agresivniji klinički tok. Za razliku od HPV-pozitivnih tumora, kod kojih p16 imunohistohemija ima značajnu prognostičku i terapijsku vrednost, HPV-negativni karcinomi povezani su sa lošijom ukupnom i specifičnom stopom preživljavanja. U tom kontekstu, prikazani slučaj dobija dodatnu kliničku težinu, jer ukazuje da cistična metastaza može predstavljati prvu i jedinu manifestaciju biološki agresivnijeg, p16-negativnog tumora [7].

Prisustvo ekstrakapsularne ekstenzije u metastatskom limfnom čvoru predstavlja nepovoljan prognostički faktor i snažan argument za intenzivniji terapijski pristup. Zbog toga je pravovremena identifikacija primarnog tumora od presudnog značaja, jer omogućava adekvatno planiranje multimodalne terapije i precizno definisanje polja zračenja [6].

Zanimljiv nalaz u prikazanom slučaju predstavlja i podatak da sestra pacijentkinje boluje od istog tipa tumora, što potencijalno može ukazivati na postojanje genetske predispozicije. Iako se porodično javljanje karcinoma orofarinksa retko opisuje u literaturi, epidemiološki podaci ukazuju na izvestan porast rizika kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom. U multicentričnoj studiji *Garavello* i saradnika, porodična anamneza oralnog ili faringealnog karcinoma kod prvog stepena srodnika bila je povezana sa približno 2,6 puta većim rizikom za nastanak ovih tumora (OR 2,6; 95% CI 1,5–4,5) [8].

Nakon završenog lečenja, pacijenti sa orofaringealnim karcinomom zahtevaju intenzivan nadzor, naročito tokom prvih godina, kada je rizik od recidiva najveći. U kliničkoj praksi u našoj sredini kontrole se sprovode na 1–2 meseca tokom prve godine, na 2–3 meseca tokom druge godine, zatim na 4–6 meseci do pete godine, a nakon toga jednom godišnje. Ovakav režim praćenja omogućava pravovremeno otkrivanje lokalnog ili regionalnog recidiva, kao i kasnih komplikacija sprovedene terapije [9].

U tom kontekstu, prikazani slučaj objedinjuje više dijagnostičkih izazova – cističnu prezentaciju, HPV-negativnu biologiju i bilateralnost primarnog tumora – čime dodatno potvrđuje potrebu za sistematskim pristupom.

#### ZAKLJUČAK

Cistična masa vrata kod odrasle osobe mora se smatrati malignom dok se ne dokaže suprotno. Negativan radiološki nalaz ne isključuje postojanje primarnog tumora u orofarinksu, naročito utonzili.

Prikazani slučaj potvrđuje da cistična cervikalna metastaza može biti prva manifestacija HPV-negativnog planocelularnog karcinoma, uključujući i sinhroni bilateralni tonsilarni tumor.

Panendoskopija sa bilateralnom tonsilektomijom predstavlja ključni dijagnostički korak u sistematskoj obradi metastatskog planocelularnog karcinoma vrata nepoznatog primarnog porekla.

#### SAGLASNOST PACIJENTA

Dobijena je pisana saglasnost pacijentkinje za objavljivanje ovog prikaza slučaja.

## LITERATURA

1. Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the Neck Mass in Adults. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;157:S1-30. <https://doi.org/10.1177/0194599817722550>.
2. Huang Y-H, Yeh C-H, Cheng N-M, Lin C-Y, Wang H-M, Ko S-F, et al. Cystic nodal metastasis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma receiving chemoradiotherapy: Relationship with human papillomavirus status and failure patterns. *PLoS One* 2017;12:e0180779. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180779>.
3. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013;35:747-55. <https://doi.org/10.1002/hed.22015>.
4. Charlton A, Mughal Z, Sharin F, Sahota RB, Mansuri MS, Mair M. Prevalence of synchronous bilateral/contralateral tonsil carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2025;162:107180. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2025.107180>.
5. Theodoraki M-N, Veit JA, Hoffmann TK, Greve J. Synchronous bilateral tonsil carcinoma: case presentation and review of the literature. *Infect Agent Cancer* 2017;12:38. <https://doi.org/10.1186/s13027-017-0146-5>.
6. Manoharan M, Kalman NS, Rabinowits G. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary: A Diagnostic Work-Up. *Oncologist* 2024;29:192-9. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad311>.
7. Lewis JS. p16 Immunohistochemistry as a standalone test for risk stratification in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol* 2012;6 Suppl1:S75-82. <https://doi.org/10.1007/s12105-012-0369-0>.
8. Garavello W, Foschi R, Talamini R, La Vecchia C, Rossi M, Dal Maso L, et al. Family history and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2008;122:1827-31. <https://doi.org/10.1002/ijc.23199>.
9. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl ComprCancNetw* 2020;18:873-98. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0031>.