

Pregledni rad

Karcinom srednjeg uva

Dragoslava Đerić

Akademija medicinskih nauka Srpskog
lekarskog društva, Beograd

Klinički centar Srbije, Klinika za
otorinolaringologiju i maksilofacijalnu
hirurgiju, Beograd

Univerzitet u Beogradu, Medicinski
fakultet, Beograd, Srbija

Primljen – Received: 04/11/2019
Prihvaćen – Accepted: 25/11/2019

Adresa autora:
Prof. dr Dragoslava Đerić
Klinika za otorinolaringologiju i
maksilofacijalnu hirurgiju, KC Srbije
Pasterova 2, 11 000 Beograd
dragadj@beotel.rs

Copyright: ©2019 Djeric D. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Karcinom srednjeg uva je retko otološko oboljenje. Nastanak malignog procesa se uzročno-posledično najčešće povezuje s hroničnim zapaljenskim procesima srednjeg uva, mada mehanizmi nastanka još uvek nisu sasvim razjašnjeni. Klinička slika karcinoma nije uvek karakteristična, a tumor se često otkriva u odmakloj fazi bolesti. Rana dijagnostika zasnovana na dokazima podrazumeva preciznu procenu i identifikaciju znakova malignog procesa. Na ovu bolest treba misliti ako curenje iz uva prate intenzivni bolovi, krvarenje iz uva, pojava periferne paralize facijalnog živca, vrtoglavica i gubitak sluha, mada se slična klinička simptomatologija viđa i kod hroničnih otitisa. Pored toga, karakteristične simptome karcinoma čine i sledeći znaci: promene u predelu temporomandibularnog zgloba, otok u regiji parotidne žlezde, bezbolan otok mastoidnog predela, neurološki poremećaji, iznenadna pojava polipa i granulacija (brzi recidivi polipa i granulacija posle uklanjanja), znaci otogenih komplikacija, kao i opšta slabost, gubitak telesne težine i drugi biološki poremećaji. Prilikom dijagnostike karcinoma koriste se opšteprihvaćene preporuke i protokoli lečenja.

Cljučne reči: karcinom srednjeg uva, klinička slika, dijagnostika

Uvod

Prvi podaci o karcinomu uva potiču iz osamnaestog veka. Godine 1775. Schwartze i Wilde su opisali oboljenje, mada postoji sumnja o validnosti podataka, jer u to doba nije postojala mogućnost histopatološkog dokazivanja [1]. Više od 100 godina kasnije (1883) Politzer [2] u poznatoj knjizi *Textbook of Diseases of the Ear* prepoznaje bolest i detaljno opisuje karakteristike pojedinih slučajeva karcinoma spoljnog slušnog hodnika. Ubrzo posle ovog opisa, Kretschmann [3] je 1886. godine izneo vlastita iskustva o karcinomu uva u nemačkoj literaturi, a potom slede opisi i drugih autora. Prvi relativno opširniji opis u literaturi objavio je Newhart (1917) [4] prikazujući 34 dobro-dokumentovana slučaja karcinoma srednjeg uva od kojih je većina bila u odmakloj fazi oboljenja i fatalnog ishoda. Godine 1954. Parsons i Lewis [5] su prikazali mogućnosti hirurškog lečenja malignih tumora srednjeg uva i temporalne kosti. Tada je opisana i prva procedura *one-stage* subtotalne resekcije i dat predlog alternativnih mogućnosti klasičnog lečenja (primena radikalne mastoidektomije i subsekventna radioterapija). Godine 1960. Colny i Novack [6] su opisali subtotalnu resekciju temporalne kosti u lečenju karcinoma ove regije. U njihovoj seriji, 66% slučajeva je imalo karcinom

srednjeg uva, a stopa petogodišnjeg preživljavanja iznosila je 18%. Autori su zaključili da lezije koje se šire medijalno od Eustahijeve tube imaju lošiju prognozu i slabiji efekat hirurškog lečenja. Lewis (1975) [7] je prikazao 100 slučajeva resekcije temporalne kosti primenjene kod bolesnika s karcinomima srednjeg uva, a stopa petogodišnjeg preživljavanja iznosila je 25%, dok je operativni mortalitet značajno smanjen u odnosu na ranije nalaze, sa 10% na 5%.

Noviji podaci ukazuju da primena radikalne hirurške metode u formi proširene resekcije temporalne kosti i postoperativna radioterapija mogu značajno da poprave stopu preživljavanja obolelih od ovih agresivnih malignih tumora [8].

Maligni tumori uva najčešće zahvataju ušnu školjku, znatno ređe spoljnji slušni hodnik, a najređe srednje uvo. Često je teško odrediti da li maligni tumor počinje da se razvija iz spoljnog slušnog hodnika ili iz šupljine srednjeg uva. Karcinom srednjeg uva brzo infiltrira medijalne delove spoljnog slušnog hodnika, a maligni tumor koji polazi s kože unutrašnjeg dela hodnika brzo zahvata cavum timpani. Zbog toga se karcinomi srednjeg uva i unutrašnjeg dela spoljnog slušnog hodnika često svrstavaju u jednu grupu oboljenja. Ovi tumori spadaju u retka oboljenja, i s tim se svi autori slažu, mada se u literaturi navode različiti podaci. Procenjuje se da u strukturi svih malignih tumora glave i vrata oni zauzimaju 0,2% svih tumora i javljaju se u jednog na svakih 5000 do 20 000 bolesnika s otološkim tegobama [9, 10]. Studije posvećene karcinomu ove regije obrađuju različite aspekte: učestalost pojave, predisponirajuće faktore i povezanost s hroničnim otitisom, kliničke karakteristike, teškoće pri dijagnostici i izgubljeno vreme u lečenju, predloge klasifikacije i preporuke lečenja [11-13]. Nedavno su prikazani novi trendovi u dijagnostici i lečenju karcinoma temporalne kosti [13].

U ovom radu smo na osnovu našeg iskustva i podataka iz literature prikazali povezanost hroničnih otitisa i pojave malignog procesa i ukazali na osnovne principe dijagnostike i terapije karcinoma srednjeg uva.

Etiologija

Etiologija malignih tumora srednjeg uva još uvek nije sasvim razjašnjena, kao i etiologija malignih tumora drugih lokalizacija. Etiopatogeneza obuhvata brojne genetske i epigenetske činioce značajne za nastanak i razvoj malignog procesa. Saznanja na polju genetske osnove oboljenja doprinela su preciznijem poznavanju i nastanku malignih oboljenja ove regije. Najveći broj radova posvećen je proučavanju povezanosti karcinoma srednjeg uva i hroničnih zapaljenskih procesa. Smatra se da maligni tumori nastaju na bazi hroničnih inflamacijskih procesa (75-85%). Međutim, uzročno-posledična povezanost karcinoma i hroničnog otitisa nije još uvek objašnjena i često je zasnovana na detaljnim prikazima pojedinačnih slučajeva [11]. Kako dugotrajni hronični otitis predisponira pojavu karcinoma otvoreno je pitanje. Najčešće se navodi da hronična inflamacija indukuje proces metaplazije respiracijskog epitela u skvamozni tip, ali složeni mehanizmi tog procesa nisu sasvim poznati. Posebna pažnja se posvećuje uticaju holesteatoma i granulacijskog tkiva, kao i razvoj destruktivnih efekata i rapidnog širenja tumora kroz temporalnu kost. Koegzistencija različitih lezija (holesteatom, granulacije, maligni proces), stvara niz dilema u etiopatogenetskom, dijagnostičkom i terapijskom smislu. Sistemski poremećaji i oboljenja mogu da predisponiraju pojavu karcinoma [13]. U nastanku karcinoma srednjeg uva razmatra se i virusna etiologija. Visoka prevalenca humanog papiloma virusa (HPV) tipa 16 i 18 dokazana je u slučajevima karcinoma srednjeg uva. Prisustvo ovih virusa je dokazano i kod drugih karcinoma, a nastanak infekcije u srednjem uvu se povezuje sa širenjem iz gornjih respiracijskih puteva preko Eustahijeve tube [14].

Patologija

Planocelularni karcinom (*squamous cell carcinoma*) jeste najčešći epitelijalni tumor srednjeg uva i javlja se u 70-80% svih drugih malignih tumora ove regije [15]. Epitel sluznice srednjeg uva je različite strukture, zavisno od predela cavum

timpani. Česta pojava planocelularnog karcinoma srednjeg uva objašnjava se i metaplazijom epitela pod uticajem dugotrajne iritacije tokom hroničnog otitisa. Karcinom može da vodi poreklo i od kože unutrašnjeg dela spoljnog slušnog hodnika. Tumor karakteriše lokalni invazivni rast pa brzo zahvata labirint i petroznu kost. Destruktivni efekti malignog procesa doprinose i širenju kroz temporalnu kost. Tvrdna moždana ovojnica predstavlja prepreku širenju procesa, ali se tumor lako širi ispod dure i može da dospe u različite delove mozga. Maligni proces može da zahvati velike krvne sudove (venske sinuse, unutrašnju karotidnu arteriju), kao i kranijalne nerve ovog predela. Metastaze se javljaju u regionalnim limfnim nodusima, a udaljene u plućima, dugim kostima, ređe u jetri i drugim organima.

Makroskopski, na koži spoljnog slušnog hodnika karcinom može da ima raznolike karakteristike, kao što su: crvenkasta bledoružičasta masa, plaže granulacijskog tkiva s centralnim ulceracijama, papilomatozne lezije koje pri dodiru krvare. Klasifikacija ovih promena prema makroskopskim karakteristikama nije precizna, jer se infiltracija susednih koštanih i hrskavičavih struktura ne može precizirati. Primena novih radioloških metoda ispitivanja (kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca) pruža više mogućnosti u dokazivanju širenja patološkog procesa. Međutim, precizna verifikacija promena postiže se patohistološkom analizom uzetog biopsijskog materijala.

U slučajevima dugotrajnog hroničnog otitisa lokalne promene su raznolike. Lumen spoljnog slušnog hodnika može biti delimično ili potpuno obliterisan granulacijskim procesom, polipoidnim masama i obilnim sadržajem sukrvičavog sekreta. Ove lezije mogu biti odsutne, dok su na bubnoj opni, slušnim košćicama i drugim strukturama prisutni znaci destruktivnog dejstva malignog procesa. U svim slučajevima teško je odrediti primarno mesto razvoja malignog tumora. Mikroskopski, ove promene, klasično se klasifikuju u više grupa. *Dobro diferentovani oblik* karakteriše struktura koja imitira građu spinoznog sloja s eosinofilnom citoplazmom, intracelularnim granicama i keratinskim perlama. *Umereno diferentovani tip* odlikuje prisustvo više atipičnih skvamoznih ćelija, manje intracelularnih grani-

ca i povećan nukleocitoplazmatični odnos. *Slabo diferentovani* oblik karakteriše prisustvo iregularnog kompleksa, atipične ćelije, brojne mitoze i visok nukleocitoplazmatični odnos. Karcinom *svetlih ćelija* odlikuje prisustvo ćelija koje sadrže više glikoproteina u citoplazmi, što daje svetao izgled pod mikroskopom. *Vretenasti* oblik je teži za diferencijaciju u odnosu na melanom i atipični fibrosantom. To su veoma retki tumori, a biološki spadaju u veoma agresivne tumore.

Klinička slika

Klinička slika nije uvek karakteristična za ovo oboljenje. Rani simptomi malignog tumora srednjeg uva nisu uvek izraženi i bolest može da ima neprimetan tok. Rana dijagnostika zasniva se, između ostalog, na prepoznavanju i identifikaciji kliničkih karakteristika bolesti. Na maligni tumor srednjeg uva treba posumnjati kod bolesnika s dugotrajnom hroničnom otorejom u kojih se javljaju sledeći simptomi:

- promena karakteristika otoreje,
- pojava iznenadnog bola bez znakova egzacerbacije,
- pojava periferne paralize facijalnog živca,
- naglo pogoršanje slušne funkcije,
- pojava vrtoglavice i zujanja u ušima,
- promene u predelu temporomandibularnog zgloba,
- otok predela parotidne žlezde,
- bezbolni otok mastoidne regije,
- pojava neuroloških poremećaja,
- iznenadna pojava polipa i granulacija,
- brzi recidivi polipa ili granulacija posle uklanjanja,
- znaci otogenih komplikacija (ekstrakranijalnih i intrakranijalnih),
- opšta slabost, gubitak telesne težine i drugi sistemski poremećaji.

Definitivna dijagnoza se postavlja patohistološkom analizom biopsijskog materijala. Ovaj postupak zahteva određenu preciznost u pogledu uslova uzimanja biopsije i primene operacijskog mikroskopa. Da bi se što pre otkrio maligni tumor, svako odstranjeno *granulacijsko tkivo* ili *polip* mora da se patohistološki analizira, jer se u slučajevima naizgled običnog polipa

ili granulacija može da krije maligni proces. Pri pregledu je bitno prepoznati znake malignog procesa i identifikovati suspektno tkivo. Obični (banalni) polip najčešće ima proziran izgled, glatke je površine, bezbolan, *ne krvari na dodir*. Maligni polip je često nodularnog izgleda, bolan i *na dodir krvari*.

Maligno granulacijsko tkivo može da bude slično granulacijskom tkivu kod hroničnog zapaljenskog procesa, ali na dodir često krvari, često je izraženije i bujnije, tako da ispunjava lumen spoljnog slušnog hodnika. Usled destruktivnog dejstva granulacijskog tkiva, prisutni su i znaci koštanih lezija na zidovima spoljnog slušnog hodnika ili se pak, šire u okolne delove srednjeg uva i mastoida. Destruktivne koštane lezije uvek ukazuju na teži proces i razvijaju sumnju za malignu bolest. Neurološka sptomatologija je raznolika i zahteva detaljno ispitivanje u cilju diferenciranja porekla poremećaja.

Tumor koji se razvija iz prednjeg dela spoljnog slušnog hodnika zahvata predeo glenoidne jame i temporomandibularnog zgloba već u ranom stadijumu. Inicijalno, zahvaćena je samo kapsula zgloba, a kasnije dolazi do invazije zgloba u celini. U daljoj fazi, širenjem tumora (anteriorno, medijalno i lateralno) razvija se invazija površnog i dubokog režnja parotidne žlezde, nastaje palpabilna masa tumora koju prati paraliza facijalnog živca. Pored toga, javljaju se i prsto-



Slika 1. Maligni tumor zahvata strukture spoljnog i srednjeg uva, kao i temporomandibularne i parotidne regije

lika širenja tumora kroz kožu spoljnog slušnog hodnika. Tumor koji se širi u inferiornom pravcu zahvata pod spoljnog slušnog hodnika i donje partije temporalne kosti, stilomastoidni foramen i donje delove temporomandibularnog zgloba. Nastaje i infiltracija gornjih delova vrata. Kod proširenih tumora teško se može odrediti mesto razvoja tumora (Slika 1).

Klasifikacija tumora se vrši prema opšteprihvaćenim sistemima. Primenom savremenih metoda dijagnostike mogu se precizirati lokalizacija i proširenost patološkog procesa. Kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije pruža velike mogućnosti za topografsku identifikaciju lezije, vrstu promena, stepen koštanih razaranja i otkrivanje mogućih komplikacija. Magnetna rezonanca je veoma važna za precizniju identifikaciju, naročito prikazivanje proširenosti tumora u endokranijum. Međutim, biološka priroda tumora se ne može na ovaj način dokazati.

Greške u dijagnostici

Rana dijagnoza karcinoma srednjeg uva važna je kao i u slučaju karcinoma drugih lokalizacija. U ovoj regiji, bliskost važnih anatomskih struktura može da utiče na ograničenja prilikom uklanjanja proširenih tumora. Naša iskustva ukazuju da se dijagnoza karcinoma srednjeg uva najčešće postavlja kasno, iz više razloga.

Karcinom srednjeg uva je retko oboljenje, tako da se u praksi manje misli na ovu bolest u odnosu na hronične zapaljenske procese, koji su čest otološki problem. Teškoće rane dijagnostike nastaju i zbog odsustva inicijalno specifičnih znakova i simptoma razvoja karcinoma. Više pažnje i oprezniji pristup treba posvetiti u svim slučajevima običnog hroničnog otitisa i dugotrajne otoreje, naročito kod starijih osoba. Najranije kliničke manifestacije karcinoma uva i temporalne kosti mogu da imitiraju zapaljenski proces kože spoljnog slušnog hodnika (*otitis externa*), ako se maligni proces razvija na koži kanala ili da imitiraju hronični supurativni otitis (*otitis media chronic suppurativa*) ako tumor potiče iz šupljina srednjeg uva. Hronična otoreja može biti jedini alarmantni simp-

tom malignog procesa, naročito u grupi bolesnika starije populacije.

Kod bolesnika mogu biti prisutni i lokalni znaci tumora (ekstenzivne lezije sa izraženom invazijom okolnih struktura), naročito ako se tumor razvije u šupljinama srednjeg uva sa izraženim granulacijama i obilnim curenjem. U ovim slučajevima nisu uvek prisutne jasne makroskopske razlike. Pri identifikaciji i diferenciranju ovih promena bitno je prepoznati razlike između patoloških lezija: polipoidne formacije hroničnog inflamacijskog procesa, nespecifično granulacijsko tkivo, specifično granulacijsko tkivo i suspektan maligni proces. Klinička iskustva u ovom domenu su značajna za adekvatan dijagnostički pristup.

Izgubljeno vreme nastaje i usled subjektivnih faktora. Bolesnici se često naviknu na otološke tegobe (dugotrajna otoreja, otalgija, naglupost), na samotretmane, a na pregled se često javljaju kao hitni slučajevi, tek s pojavom intenzivnije simptomatologije (krvarenja iz uva, bolovi, glavobolja, paraliza facijalnog živca). U strukturi primarno izraženih simptoma, dominira otoreja, potom otalgija, gubitak sluha i drugi znaci.

Otagiju povezanu s karcinomom uva karakteriše izražen dubok bol, mada intenzitet bolova nije uvek u korelaciji s proširenjem tumora. Krvarenje iz uva obično prate znaci infekcije. Promena karakteristika otoreje je uvek važan znak da se posumnja na razvoj alteracije procesa.

Pojava curenja iz uva, često fetidnog sadržaja kao i krvarenje, jeste imperativ da se ne misli samo na egzarcerbaciju hroničnog zapaljenskog procesa već i na malignu bolest. U sadržaju su često prisutni patogeni mikroorganizmi. Paraliza facijalnog živca može nastati usled invazije Falopijevog kanala u temporalnoj kosti, a katkad je incijalni znak razvoja tumora ili njegove progresije. Rani znaci poremećaja mogu da se ispoljavaju kao hemifacijalni spazam usled iritacije perineuriuma pre manifestne paralize. Ove promene, diskretno izražene, ostaju dugo neprimetne i tek nastanak parcijalne ili totalne paralize ukazuje na neophodnost urgentne dijagnostike. Poremećaj funkcije facijalnog živca se najčešće događa u slučajevima primarnog tumora u srednjem uvu usled zahvatanja struktura timpanalnog segmenta facijalnog živca, kao i

u odmakloj fazi razvoja tumora, kada karcinom zahvata temporomandibularnu regiju i prodire u parotidnu žlezdu. U literaturi se nalaze brojni podaci koji ukazuju na greške prilikom dijagnostike i lečenja paralize facijalnog živca usled karcinoma uva.

Gubitak sluha je obično u početku konduktivnog tipa, često se povezuje s dugotrajnim hroničnim otitisom. Rast tumora i invazija struktura unutrašnjeg uva (kohlearni i vestibularni deo) dovode do oštećenja slušne i vestibularne funkcije.

Patološke promene u lumenu spoljnog slušnog hodnika značajne su za otkrivanje malignog procesa. Nalaze se raznolike lezije, edematozne i ulcerozne, polipoidne formacije, granulomatozno tkivo, koje treba diferencirati od malignog procesa. Precizna identifikacija ovih promena postiže se otomikroskopskim pregledom. Treba imati u vidu da više patoloških stanja (holesteatom, granulacije, karcinom, drugi tumori) mogu istovremeno da koegzistiraju. Pojava trizmusa ukazuje na širenje patoloških procesa, nastanak invazije predela parotidne žlezde, a potom paralize facijalnog živca.

Dijagnostika

Dijagnostički postupak je multidisciplinarni i obuhvata sledeće: anamnezu, otorinolaringološki pregled, otoskopiju, otomikroskopiju, audiološku obradu, laboratorijske analize krvi, internistički nalaz, ultrazvučni pregled vrata i pljuvačnih žlezda i druge preglede (neurolog, neurohirurg, oftalmolog, maksilofacijalni hirurg). Prilikom uzimanja anamneze značajni su podaci koji ukazuju na razvoj malignog procesa (već su opisani). Otorinolaringološki pregled u celini, bitan je za procenu lokalnog nalaza u pojedinim delovima ove regije i otkrivanje patoloških lezija. Pri otoskopiji i otomikroskopiji mogu se videti raznolike promene (često prisutne polipozne mase, znaci infekcije), a posebnu pažnju treba usmeriti na otkrivanje karakteristika malignog procesa. U praksi se, međutim, događa da prilikom prvog pregleda, dijagnoza izgleda jasna (prisutan polip), što je samo zamka pogrešne dijagnoze.

Da bi se izbegle greške neophodna je primena metoda dijagnostike prema protokolu zasnovanom na savremenim shvatanjima prirode bolesti.

Tabela 1. Klasifikacija karcinoma temporalne kosti (*Pittsburgh staging system*)

T1	Tumor ograničen na spoljni slušni hodnik, bez koštane erozije i evidentnih mekotkivnih lezija		
T2	Tumor u spolnjem slušnom hodniku – ograničene koštane destrukcije i mekotkivne lezije manje od 5 cm		
T3	Tumor potpuno erodira koštanu strukturu spoljnog slušnog hodnika, s mekotkivnim lezijama manjim od 5 cm, ili tumor zahvata strukture srednjeg uva, ili mastoidni nastavak, ili pacijent ima paralizu facijalnog živca.		
T4	Tumor razara koštane strukture unutarnjeg uva, karotidnog kanala, jugularne jame ili duru s obimnim mekotkivnim lezijama, većim od 0,5 cm ili je izražena facijalna paraliza.		
N Limfni čvorovi			
N0	Regionalni nodusi se ne identifikuju	M0	Bez udaljenih metastaza
N1	Pojedinačni ipsilateralni regionalni nodusi, veličine do 3 cm	M1	Prisutne udaljene metastaze
N2a	Pojedinačni ipsilateralni regionalni nodusi veličine 3 do 6 cm	Mx	Udaljene metastaze nisu dokazane
N2b	Multipli ipsilateralni nodusi		
N2c	Bilateralni ili kontralateralni nodusi		
N3	Nodusi preko 6 cm		
M Metastaze			

Audiološki nalazi ukazuju na različit stepen poremećaja slušne funkcije (konduktivno, senzori-neuralno ili mešovito), zavisno od lokalizacije i proširenosti tumora. Primenom metoda savremene radiološke dijagnostike određuju se preciznije karakteristike tumora. Kompjuterizovana tomografija (*Computed Tomography, CT*) temporalne kosti, u više ravni, omogućava identifikaciju lokalizacije i proširenosti tumora, destruktivnih lezija, kao i otkrivanje drugih patoloških promena (anomalije, hronični otitis, holesteatom, tumori). Primenom magnetne rezonance (*Magnetic Resonance Imaging, MRI*) dobijaju se precizniji dokazi proširenosti malignog procesa (promene na strukturama endokranijuma). Maligni tumori temporalne kosti zbog anatomske bliskosti ove regije i baze lobanje, brže se šire u endokranijum, a agresivan i rapidan rast tumora dovodi do oštećenja vitalnih struktura. Putem magnetne rezonance može se otkriti prisustvo drugih patoloških lezija kao i metastaze tumora drugih lokalizacija (dojka, pluća, bubreg). Histološka analiza i verifikacija malignog tumora ima poseban značaj. Opisane su teškoće i greške pri ovom dijagnostičkom postupku (nepotpuna prethodna dijagnostika, neadekvatan uzorak tkiva, teškoće pri dostupnosti pojedinih anatomskih predela, i drugi faktori). Treba imati u vidu da su tumori ove regije veoma retki i preciziranje definitivne dijagnoze podrazumeva širu skalu dijagnostičkih mogućnosti.

Diferencijalna dijagnoza obuhvata: benigne i maligne tumore u spolnjem, srednjem i unutrašnjem uvu (fibromi, hemangiomi, adenoma,

cilindromi, miksom, pleomorfni adenoma, paragangliomi, adenokarcinomi, sarkomi i drugi), metastaze tumora drugih lokalizacija, granulomatozne i retke bolesti.

U literaturi se nalazi više sistema klasifikacije karcinoma uva i temporalne kosti [16-18], mada još uvek nema univerzalno prihvaćenog sistema podele ovih tumora. Koristi se više modifikovanih sistema klasifikacije, a jedan od najstarijih i najprihvatljivijih jeste *Pittsburgh staging TNM* sistem, baziran na kliničkim i radiološkim nalazima, koji je još uvek najprihvatljiviji za korelacije kliničkih rezultata i histoloških ispitivanja zahvaćene temporalne kosti (Tabela 1). Posle klasifikacije tumora, međutim, tretman je još uvek kontroverzan.

Terapija

Tokom godina, usavršavanjem metoda dijagnostike i terapije, učinjen je napredak u pogledu petogodišnjeg preživljavanja bolesnika bez pojave recidiva i metastaza. Raniji statistički podaci ukazuju na to da je procenat petogodišnjeg preživljavanja iznosio oko 25% [19]. Značajno bolji rezultati su postignuti u slučajevima kombinovane terapije koja obuhvata metode hirurškog lečenja i postoperativno zračenje, u odnosu na primenu samo radioterapije. Na uspeh lečenja utiče više faktora kao što su: vrsta prve hirurške intervencije i mogućnosti da se tumor ukloni do zdravog, nezahvaćenog tkiva. Hirurška resekcija se planira na osnovu više karakteristika tumora sledeći smernice opšteprihvaćene

klasifikacije. Kod proširenih tumora rađene su totalne resekcije temporalne kosti, uključujući i njen petrozni deo. S obzirom na procenat preživelih bolesnika, većina autora je odustala od ove hirurške intervencije. Na mortalitet je uticala i pojava endokranijalnih komplikacija posle intervencije. Izglede za izlečenje imaju bolesnici kod kojih je moguće bez opasnosti ukloniti tumor i okolno nezahvaćeno tkivo. Međutim, bitno je da se operacija izvodi do granice operabilnosti, bez rizika za bolesnika i razvoja komplikacija usled hirurške intervencije. Opisano je da se najbolji rezultati postižu, ako je moguće radikalno uklanjanje tumora (proširena radikalna operacija) uz primenu radioterapije posle operacije. Inovacije na polju radioterapije uticale su na smanjenje radikalnih operacija i poboljšanje kvaliteta života bolesnika. Odluka o načinu lečenja se donosi na Onkološkom konzilijumu sledeći određene protokole [20-28].

Godine 2013. Bacciu i saradnici [23] su prikazali seriju od 45 pacijenata lečenih od karcinoma temporalne kosti u periodu od 1993. do 2011. Pacijenti su podeljeni u pet grupa, prema stadijumu razvoja tumora, koristeći modifikovani *Pittsburgh TNM* sistem klasifikacije. Prvi stadijum bolesti je otkriven kod 11,1% bolesnika, drugi u 13,3%, treći u 31,1%, a četvrti stadijum je utvrđen kod najvećeg broja bolesnika (42,2%). Stopa preživljavanja bez recidiva bolesti za pacijente u ranom stadijumu tumora iznosila je 100%, dok je period preživljavanja značajno niži kod bolesnika s odmaklim stadijumom bolesti (59,1%). Statistička analiza je pokazala značaj dokaza (prisustva paralize facijalnog živca, pozitivnog nalaza granične biopsije, invazije Falopijevog kanala, medijalnog zida cavum timpani, mastoidnog nastavka, temporomandibularnog zgloba, jugularnog bulbusa i dure) pri dijagnostičkom i terapijskom postupku. Autori su istakli da je primena siste-

ma klasifikacije neophodna u proceni prognoze bolesti, da je rano otkrivanje tumora izuzetno značajno i da hirurško lečenje sa ili bez radioterapije predstavlja metodu izbora u tretmanu ovih tumora. Kod bolesnika starije populacije s komorbiditetima, tumorima većih razmera ili recidivima bolesti indikovana je radioterapija (27,28). Kod bolesnika s odmaklim stadijumom karcinoma temporalne kosti koji imaju lošu prognozu ispitivani su različiti biomarkeri u cilju procene prognoze i poboljšanja stope preživljavanja. MASPIN (*MAmmary Serine Protease Inhibitor*) je tumor supresor gen, odgovoran za povećanje nivoa citoplasmatične ekspresije u bolesnika s recidivima malignog procesa temporalne kosti. Istraživanja na ovom polju, značajna za identifikuju bolesnika s većim rizikom za pojavu recidiva su u stalnom progresu [29, 30].

Zaključak

Karcinom srednjeg uva je retko otološko oboljenje. Razvoj tumora se najčešće povezuje s dugotrajnim inflamacijskim procesom uva. Klinički, maligni proces može da imitira hronični otitis, a karakteristični znaci razvoja tumora su: promene karakteristika otoreje, pojava iznenadnog bola, periferne paralize facijalnog živca, gubitak sluha, vrtoglavica, otok u predelu temporomandibularnog zgloba i parotidne žlezde, neurološki poremećaji, iznenadna pojava polipa i granulacija, razvoj otogenih komplikacija, kao i opšti poremećaji (gubitak telesne težine, drugi sistemski znaci). Dijagnoza malignog tumora se često postavlja u odmakloj fazi bolesti. Više faktora utiče na odloženu dijagnostiku i izgubljeno vreme u lečenju bolesnika.

Izvor finansiranja. Autor nije dobio sredstva namijenjena ovom istraživanju.

Etičko odobrenje. Ovaj pregledni članak ne sadrži nijednu studiju sa ljudima koju je izveo autor.

Sukob interesa. Autor izjavljuje da nema sukob interesa.

Funding source. The author received no specific funding for this work."

Ethical approval. This review article does not contain any studies with human participants performed by the author.

Conflicts of interest. The author declares no conflict of interest

Literatura:

1. Peele JC, Hauser CH. Primary carcinoma of the external auditory canal and middle ear. *Arch Otolaryngol* 1941;34:254-66.
2. Politzer A. Textbook of diseases of the ear. Translated by Cassells. London: Bailliere Tindall and Cox; 1883. p. 650-5.
3. Kretschmann F. Uber carcinoma das schalfenebeines. *Arch.Ohreheilkud* 1886;24:231-62.
4. Newhart H. Primary carcinoma middle ear: report of a case. *Laryngoscope* 1917; 27:545-55.
5. Parsons A, Lewis J. Subtotal resection of the temporal bone for cancer of the ear. *Cancer* 1954;7: 995-1001.
6. Colny JJ, Novack AJ. The surgical treatment of tumour of the ear and the temporal bone. *Arch Otolaryngol* 1960;71:635-52.
7. Lewis JS. Temporal bone resection. Review of 100 cases. *Arch Otolaryngol* 1975;101:23-5.
8. Omura G, Ando M, Saito Y, Fukuoka O, Akashi K, Yoshida M, et al. Survival impact of local extension sites in surgically treated patients with temporal bone squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2017;22:431-437.
9. Morton P, Steel PM. Epidemiology of cancer of the middle ear cleft. *Cancer* 1984;53:1612-21.
10. Moody SA, Hirsch BE, Myers EN. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: an evaluation of a staging system. *Am J Otol* 2000;21(4):582-8.
11. Anoop A, Vandana T, Mohan J. Squamous cell carcinoma of middle ear mimicking CSOM with intracranial complications: A diagnostic dilemma. *Int J Otolaryngol Head & Neck Surg* 2014;3:376-81.
12. Nam GS, Moon IS, Kim JH, Kim SH, Choi JY, Son EJ. Prognostic factors affecting surgical outcomes in squamous cell carcinoma of external auditory canal. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2018;11:259-66.
13. Lovin BD, Gidley PW. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: A current review. *Laryngoscope* 2019;120(6):1144-51.
14. Masterson L, Winder DM, Marker A, Sterling JC, Sufhoff H, Moffa D, Goon PKCl. Investigating the role of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the temporal bone. *Head Neck Oncol* 2013;5(2):22-9.
15. Gupta R, A. Sandison, Wenig B, Thompson L. Data Set for the Reporting of Ear and Temporal Bone Tumors, *Arch Pathol Lab Med* 2019;143:593-602
16. Allanson BM, Low TH, Clark JR, Gupta R. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal and temporal bone: an update. *Head Neck Pathol* 2018;12:407-18.
17. Hirsch BE. Staging system revision. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:93-4.
18. Homer JJ, Lesser T, Moffat D, Slevin N, Prise R, Blackburn T. Management of lateral skull base cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130: S119-S124.
19. Mawson S, Ludman H. Disease of the ear. London: Edvard Arnold; 1979.
20. Shinomiya H, Uehara N, Teshima M, Kakigi A, Otsuki N, Nibu KI. Clinical management for T1 and T2 external auditory canal cancer. *Auris Nasus Larynx* 2019;46:785-9.
21. Zanoletti E, Lovato A, Stritoni P, Martini A, Mazzoni A, Marioni G. A critical look at persistent problems in the diagnosis, staging and treatment of temporal bone carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2015;41(10):821-6.
22. Vikram B, Saimanohar S, Narayanaswamy G. Is Squamous Cell Carcinoma of the Middle Ear a Complication of Chronic Suppurative Otitis Media Inter J Otorhinolaryngol 2006;6:1-9.
23. Bacciu A, Clement IA, Ferrari S, Sanna M. Guidelines for treating temporal bone carcinoma based on long-term outcomes. *Otol Neurotol* 2013;34:898-907.
24. Lionello M, Stritoni P, Facciolo MC, Staffieri A, Martini A, Mazzoni A, et al. Temporal bone carcinoma. Current diagnostic, therapeutic, and prognostic concepts. *J Surg Oncol* 2014;110:383-92.
25. Savic D, Djerić D. Malignant tumours of the middle ear. *Clin Otolaryngol* 1991;16:87-9.
26. Tsunoda A, Sumi T, Terasaki O, Kishimoto S. Right dominance in the incidence of external auditory canal squamous cell carcinoma in the Japanese population: dose handedness affect carcinogenesis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2017;2:19-22.
27. Morita S, Homma A, Nakamaru Y, Sakashita T, Hatakeyama H, Kano S, et al. The outcomes of surgery and chemoradiotherapy for temporal bone cancer. *Otol Neurotol* 2016;37 (8):1174-82.
28. Choi J, Kim S, Koh YW, Choi EC, Lee CG, Keum KC. Tumor stage related role of radiotherapy in patients with an external auditory canal and middle ear carcinoma. *Cancer Res Treat* 2017;49:178-84.
29. Marioni G, Zanoletti E, Stritoni P, Lionello M, Giacomelli L, Gianatti A, et al. Expression of the tumor suppressor maspin in temporal bone carcinoma. *Histopathology* 2013;63(2):242-9.
30. Morita S, Nakamura Y, Homma A, Yasukawa S, Hatakeyama H, Sakashita T, et al. Expression of p53, p16, cyclin D1, epidermal growth factor receptor, and Notch1 in patients with temporal bone squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2017;22:181-9.

Carcinoma of middle ear

Dragoslava Djerić

Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society, Belgrade, Serbia
Clinical Center of Serbia, Clinic for Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Belgrade
University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

Carcinoma of the middle ear is a rare otologic disease. The development of malignancy is most commonly associated with chronic inflammation of the middle ear, although the mechanisms of this development have not been clarified yet. The symptoms of the carcinoma are not always specific and the cancer is frequently diagnosed in its advanced stage. Early evidence-based diagnosis implies a thorough evaluation and identification of cancer signs and symptoms. If ear discharge is followed by an intensive pain, bleeding from the ear, occurrence of peripheral facial nerve palsy, vertigo and hearing loss, the carcinoma is suspected, although similar clinical symptoms may be recognized in chronic otitis media as well. In addition, the characteristic signs and symptoms of carcinoma are also the following: changes in temporomandibular joint, parotid gland swelling, painless solitary mastoid swelling, neurological disorders, sudden occurrence of polyps and granulation tissue (recurrent polyps and granulation tissues after the removal), signs and symptoms of otogenic complications, as well as generalized weakness, weight loss and other biological disturbances. The diagnostic approach may include generally accepted recommendations and treatment protocols.

Keywords: carcinoma of the middle ear, clinical picture, diagnosis