

# CARCINOMA LARYNGIS

## Карцином ларинкса

Литература за решавање теста

НАЦИОНАЛНА АСОЦИЈАЦИЈА УДРУЖЕЊЕ ЗДРАВСТВЕНИХ РАДНИКА  
СРБИЈЕ

# CARCINOMA LARYNGIS

## Карцином ларинкса

---

Литература за решавање теста

### Реч аутора

Поштовани полазници курса,

У току излагања трудили смо се да представимо и обрадимо тему „**Карцином ларинкса**”.

Тест се састоји од 50 питања која се заснивају на презентованом материјалу.

### АУТОРИ ТЕСТА

**Проф др Дејан Ранчић**

*Оториноларинголог  
ОРЛ Клиника  
Клинички центар Ниш*

**срт спец Небојша Ваџић**

*мастер менаџер у здравству  
Клинички центар Ниш*

**ЖЕЛИМО ВАМ ПУНО УСПЕХА У РЕШАВАЊУ ТЕСТА!**

[www.nauzrs.org.rs](http://www.nauzrs.org.rs)

# УВОД

Карцином ларинкса је најчешћи малигнитет у подручју главе и врата. Чешће се јавља код мушкараца средње и старије животне доби и до 7 : 1 у односу на женски пол.

Ризик фактори који доприносе већој појави карцинома ове регије су: пушење, претерана и перманентна употреба алкохола, изложеност дисајних органа разним оксидима и једињењима која су означена као канцерогена, гастроезофагусни рефлукс, професионална изложеност разним агенсима, као и генетска предиспозиција, хумани папилома вируси (ХПВ), (нарочито типови 16, 18 и 33, али и 6, 11, 16, 18, 31, 33 и 45. Малигне алтерације папиломатзе гркљана везују се за типове 06 и 11, али су код карцинома ларинкса нађени и типови 16 и 18).

Присуство ХПВ је доказано код 16-54% оболелих од карцинома гркљана, али је латентна инфекција доказана и у здравом ткиву.

Од свих ризик фактора, пушење се у литератури наводи као најзначајнији.

Ови карциноми најчешће настају на терену леукоплакије а одржањем налаза све је већи изглед да промена постане карцином.

Најпре је то са *in situ*, а касније пролази кроз своје стадијуме захватајући све више од здравог ларинкса. Важно је карцином ларинкса оперисати док је на нивоу локалне промене и док сам процес није довео до ширења путем лимфонодуса, метастатски - ближе или удаљене метастазе или преко околног ткива.

Веома је важно што пре оперисати тумор или га зрачити, а терапијска интервенција зависи од карактеристика локалног налаза и постојања метастаза.

У класификацији ТНМ је посебно су означени тумори ларинкса, а посебно тумори околних структура, дато (која могу својим метастазирањем доћи у контакт са делом ларинкса).

Тумори ларинкса и тумори гркљана се према локализацији деле на:

- оне који захватају предео изнад гласних жица (супраглотисни тумори),
- оне који захватају предео гласних жица (глотисни)
- оне који захватају предео испод гласних жица (субглотисни).

Од локализације тумора зависи појава одређених симптома, па и време постављања дијагнозе као и почетак и врста терапијског приступа. Циљ је рано постављање дијагнозе и што бржи почетак лечења (пре настанка метастатских промена). Ово омогућава ефикасно лечење и бољу прогнозу тока болести.

## Клинички знаци и симптоми карцинома ларингса су

- Стална промуклост променљивог интезитета,
- Дисфонија и афонија — отежано стварање, или онемогућено стварање гласова.
- Диспнеа — отежано дисање
- Дисфагија — отежано гутање, са честом појавом да се особа загрдне.
- Појава сукрвичавог испљувка
- Општа слабост умор и малаксалост
- Губитак апетита и телесне тежине
- Присуство „масе“ која се опипава у пределу врата
- Оталгија — болови у уву

Молекуларна биологије истиче све већи значај гена у патогенези злоћудног рака гркљана.

Четири типа гена одговорно је за овај процес: тумор-супресорски гени, онкогени, фактор раста и рецептори, и гени метастазирања.

Мутација тумор-супресорских гена локализованих на хромозомима 9p21, 3p, 17p; мутација гена TP53 локализованог на хромозому 17 и RB1 супресорског гена важна је у карциногенези.

Прото-онкогени су гени који нормално подстичу ћелијски раст. Промене у њиховој структури претварају их у онкогене који кодирају протеине промењене структуре или количине. Битни онкогени су CCND1 на 11q13 који кодира протеин циклин D1 који регулише ћелијску пролиферцију, RAS онкогни који производе окопротеин p21Ras, C-Мус онкоген нађен на 8q24 хромозомске региону, C-erbB-2 ген.

Факторе туморске прогресије представљају епидермални фактор раста (EGF) и трансформисани фактор раста - TGF.

Поједини ензими и протеини утичу на појаву метастазирања. Матрикс металопротеазе (MMP) су ензими који могу да утичу на деградацију екстрацелуларног матрикса. У ову групу ензима се убрајају: колагеназе (MMP1), стромелизини (MMP3), мембрански типови и желатиназе (MMP2 и 9). Од других метастатских фактора важни су: протеаза (урокиназа), тромбоспондин, лецитини - галецитин (GAL) и васкуларни ендотелијални фактор раста (VEGF).

# ДИЈАГНОЗА

Дијагностика карцинома ларингса обухвата :

Анамнезу, клинички преглед ОРЛ специјалисте, лабораторијске анализе, допунских дијагностичких процедура (Рентген, ЦТ, МРИ), хистопатолошки преглед биопсираног материјала.

## Анамнеза

Анамнезе, поред промуклости, која је типична за глотисне и узнапредовале форме супраглотисних и субглотисних карцинома, може указати и на тешкоће при гутању, кашаљ, хемоптизију и парестезију у грлу са трајањем две недеље и дуже.

## Клинички преглед отоларинголога

Преглед лекара специјалисте ОРЛ починје са палпаторним испитивањем врата и „*fossae supraclavicularis*“. Циљ је да се дијагностикују задебљања, неправилности и дисфункције на структурама. Затим се прелази на преглед оралне шупљине и ларингса. Индиректна ларингоскопија може бити веома значајна у постављању дијагнозе. Такође се користи и фиберендоскопска назална ендоскопија. Ова техника подразумева јасну визуализацију унутрашњости фаринкса и ларинкса, инсертовањем тананог флексибилног ендоскопа кроз ноздрву у носну шупљину. Назална ендоскопија је брза и једноставна процедура која се у клиникама спроводи уз употребу спреја за локалну анестезију. Међутим, ако постоји сумња у карцином, обавља се биопсија под тоталном анестезијом. Ово обезбеђује хистолошки доказ о постојању карцинома, информацију о његовом типу и стадијуму. Ако се покаже да је лезија мала и добро локализована, хирург може да предузме експерименталну биопсију. Потпуни ендоскопски преглед ларинкса, трахеје и једњака се често обавља у време биопсије.

Код болесника са карциномима ларинкса палпацијом гркљана, базе језика и врата, може се открити евентуално ширење малигнома у преепиглотисни и посткрикоидни простор, субмукозна инфилтрација базе језика и постојање палпабилних метастаза на врату.

## Индиректни ларингоскопски преглед

Индиректном ларингоскопија могу се утврдити локална мукозна проширеност рака грла. Поред ендоларинкса, овом методом прегледају се и база језика, валекуле и хипофаринкса. Смањена покретљивост или непокретност гласница, епиглотис или вентрикуларних набора је последица субмукозне инфилтрације рака.[14] Међутим поједине зоне гркљана често су тешко приступачне овој врсти прегледа као што су: предња комисура, Моргањијев вентрикулус, дно пириформног синуса и субглотисна регион.

## Лабораториске анализе

Код свих болесника са раком гркљана обавезно се раде лабораторијске анализе крви и мокраће. Ово је важно, јер поједини хематолошки и метаболички поремећаји захтевају одлагање операције или су контраиндикација за хируршку интервенцију у општој анестезији.

## Имиџинг (сликовни) прегледи

Ова врста прегледа нам пружа информације о степену проширености тумора и евентуалној захваћености осталих структура врата.

Компјутеризована томографија (ЦТ) не даје довољно података о сасвим малим лезијама, као и о површинској проширености великих туморских промена, мада је веома корисна у процени проширености тумора у субглотис и крикоаритеноидну регију. Тродимензионална ЦТ дијагностика пружа много веће могућности.

Нуклеарна магнетна резонанца (НМР) може указати на ране промене на хрскавици и предњој комисури гркљана, а коронарни пресеци на субмукозни и трансглотисно ширење рака.

Позитрон емисиона томографија (ПЕТ) може да визуализује и квантификује метаболичке активности малигног ткива за разлику од ЦТ и НМР које диференцирају структурне промене малигног ткива у односу на здраво.

„Уколико малигно ткиво није структурно измењено или увећано, ЦТ и НМР га не могу детектовати. Туморско ткиво показује повећан утросак глукозе у односу на здраво услед појачаних процеса гликолизе. Током ПЕТ најчешће се примењује радиофармацеутик 2- (18Ф) -флуоро-2-деокси-Д-глукоза (ФДГ). Због појачаног утроска глукозе током активности вокалних мишића, ПЕТ ларинкса се изводи без вокализације. Метода је погодна у детекцији екстракранијалних тумора и секундарних депозита. У поређењу са запремином ресеката, ПЕТ прецизније од других метода процењује запремину туморског ткива. Комбинација ПЕТ и ЦТ може допринети дијагностици окултног малигнитета.”

## Интернистички преглед

У процени болесника и његове опште способности за операцију у општој анестезији, обавезан је интернистички преглед. Ако се планира реконструкцијска операција гркљана, у појединачним случајевима, неопходна су и допунска испитивања респирацијски функција од стране пнеумофтизиолога.

## Ендоскопска испитивања гркљана

Ендоскопска испитивања обухватају флексибилну назофаринголарингоскопију, ендовидеостробоскопију, ларингомикроскопију и езофагоскопију.

**Флексибилни ларингоскопија или фиброоптичка назофаринголарингоскопија** — пружа детаљан увид у покретљивост гркљана и његових структуре. Предност прегледа је што се добро подноси и може да се ради амбулантно у локалној анестезији, у амбулатне условима.

**Ендовидеостробоскопија** — има значај у откривању почетног карцинома у односу на премалигне лезије. Она може да укаже на ширење тумора ван рајнкеовог простора, али не и на степен инвазије у дубље структуре. Изостанак вибрације једног дела гласнице настаје ако је малигном променом захваћено мање од 1/3 гласнице. Ако су малигном лезијом захваћене предње 2/3 гласнице мукозни талас потпуно изостаје на захваћеној гласници, али је смањен и на незахваћеној гласници уз скраћену амплитуду.

**Ларингомикроскопија (ЛМС)** — преглед је ларинкса под оперативним микроскопом, који се изводи у општој ендотрахеалној анестезији. Она је најпоузданија метода за утврђивање локалне проширености рака гркљан, јер је код инфилтративних тумора са едемима, граница мање јасна и није је увек лако одредити. Она пружа и информације о хоризонталној и делом о вертикалној проширености рака гркљана и једна је од најсигурнијих метода за узимање исечка тумора за патохистолошки преглед.

## Хистолошки преглед биопсијског материјала

Дефинитивна дијагноза рака гркљана поставља се хистолошким прегледом биопсијског материјала. Хистолошки преглед утврђује хистолошки тип карцинома, његову хистолошку малигност - степен ћелијске диференцијације и имуни ћелијски одговор.

Биопсију је најбоље узети у ларингомикроскопији.

## Одређивање стадијума

Успех лечења зависи од локалног налаза, стадијума болести, тј. раширености тумора због чега је битно и неопходно одредити стадијум болести

Епителни тумори се класификују на основу сета упутстава Међународног удружења за борбу против рака (UICC)

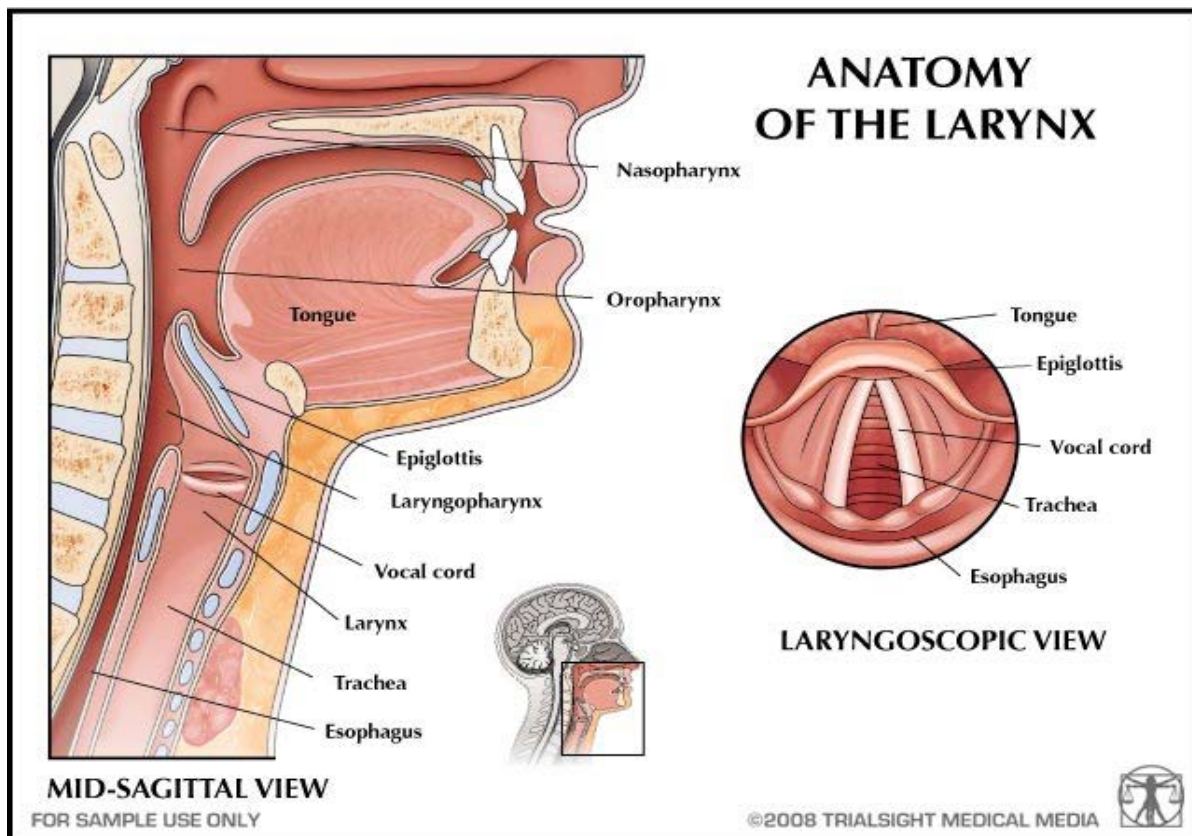
## T класификација

- T2 класификација представља обим примарног тумора
- T2 – Тумор је напао гласне жице без фиксације ларинкса.
- Glottis T2 – Тумор се шири на supraglottis и/или subglottis, са/без оштећења покретљивости гласних жица.

## N класификација

N класификација представља ширење тумора на регионалне лимфне чворове на врату. При томе се мери пречник најширег подручја.

1. N0 – Нису присутне регионалне метастазе на лимфним чворовима
2. N1 – метастаза појединачног ипсилаторног лимфног чвора  $\leq 3$  цм а) – метастаза појединачног ипсилаторног лимфног чвора  $> 3$  цм  $\leq 6$  цм, б) – метастазе више ипсилатералних лимфних чворова  $\leq 6$  см с – метастазе билатералних или контралатералних лимфних чворова  $\leq 6$  см
3. M класификација представља удаљене метастазе.
4. M0 – Нема удаљених метастаза
5. M1 – Постоје удаљене метастазе.



Слика 1

За ране глотисне карцином терапија је: зрачење или оперативно одстрањење захваћене гласне жице (chordectomy). Рано откривање и правилан избор терапијских поступака резултирају петогодишњим преживљавањем од 85 до 95%.





Слика 2. Тумор ларинкса

## ФАКТОРИ РИЗИКА

Пушење је најважнији фактор ризика за настанак рака ларинкса. Смртност од ове врсте карцинома је двадесет пута већа код тешких пушача него код непушача. Хронично конзумирање алкохолних пића, нарочито жестоких је такође значајан фактор ризика. Комбиновани, ови фактори имају јак синергијски ефекат. Фактори ризика су још низак социјално-економски статус, мушки пол и старост већа од 55 година.

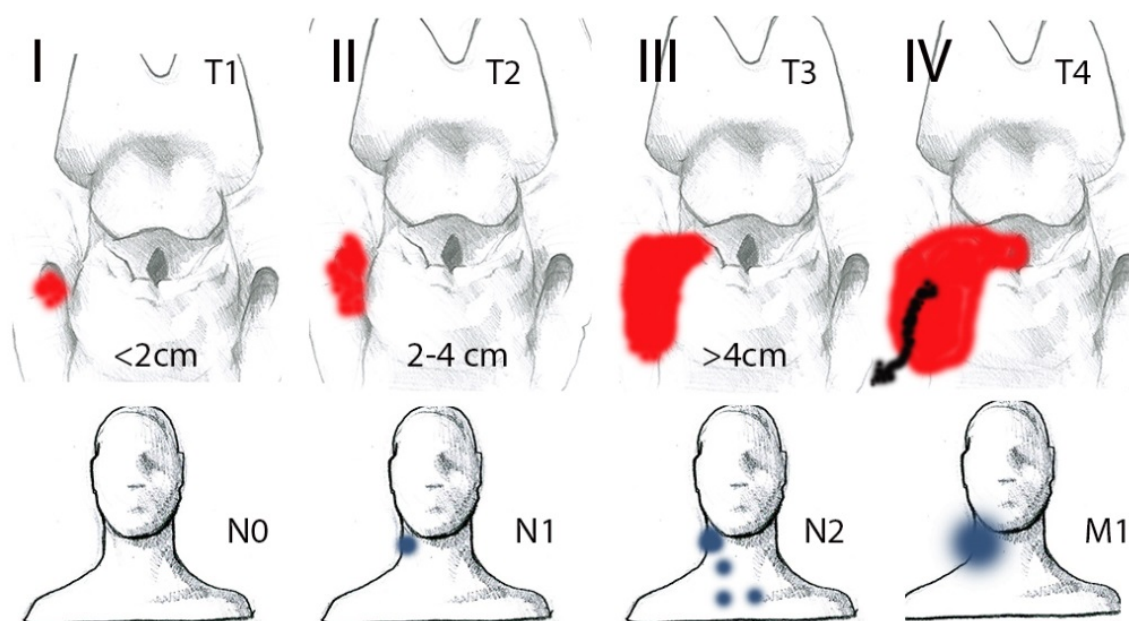
Познато је да је ризик од развоја другог карцинома главе, врата или плућа већи (око 25%) код особа са примарним карциномом у овој регији. Ово углавном због тога што су дисајно-дигестивни тракт и плућни епител били изложени хроничном канцерогеном ефекту алкохола и дувана. У овој ситуацији може се јавити ефекат промене поља, када епителна ткива почињу да бивају дифузно дисплазична са смањеним прагом за малигне промене. Овај ризик може бити редукован прекидом конзумирања алкохола и дувана.

У САД учесталост појаве ових тумора је 5 у 100000 становника (12500 нових случајева годишње).[9]Америчко удружење за борбу против рака наводи,2006.год да од 9510 болесника са дијагнозом карцинома ларинкса 7700 су мушкарци и 1810 су жене , а да је морталитетна стопа 3,740.Карциноми ларинкса се убрајају у ретке болести по мишљењу Канцеларије за Ретке Болести (ORD), Националног Здравственог Института (NIH). Ово значи да рак ларинкса погађа мање од 200000 људи у САД.

## ТРЕТМАН

План управљања и обављања лечења зависиће од локације, стадијума (величине тумора, распрострањености чворова, удаљених метастаза), као и хистолошког типа. Свеукупно здравствено стање и жеља пацијента се такође морају узети у обзир. Показано је да прогностички класификатор мултигена може бити потенцијално користан за разликовање рака ларинкса са ниским или високим ризиком поновног појављивања и може утицати на избор третмана у будућности.

Локација, тип и стадијум тумора одрђују специфични третмани. Лечење може укључивати хирушки захват, радио-терапију и хемо-терапију и то засебно као појединачни третман или у комбинацији. Ако је карцином метастазирао у лимфне чворове врата, примењује се ресекција врата са одстрањивањем лимфних чворова или уклањање целокупног подкожног ткива и мишића заједно са лимфним чворовима (радикална ресекција). У неким случајевима озбиљно угрожених пацијената може бити неопходно урадити ларингектомију, комплетно или делимично уклањање гласних жица. У терапијским поступцима и лечењу учествују специјалиста ОРЛ и онколог.



Слика 3. Шематски приказ локалне распрострањености тумора и регионалних метастаза тумора хипофаринкса

# TNM КЛАСИФИКАЦИЈА ТУМОРА ГЛАВЕ И ВРАТА, СВЕТСКА ЗДРАВСТВЕНА ОРГАНИЗАЦИЈА (WHO)

## Критеријуми:

### Орална шупљина и ларинкс

Tx	Примарни тумор не може бити процењен
T0	Нема евиденције о примарном тумору
Tis	Carcinoma in situ
T1	Тумор је ограничен на гласне жице (може садржати антериорне и постериор комисуре) са нормалном покретљивошћу.
T1a	Тумор је ограничен и захвата само једну гласну жицу
T1b	Тумор захвата обе гласне жице
T2	Тумор се шири на supraglottis и/или subglottis, са/без смањеном покретљивошћу гласних жица
T3	Тумор је ограничен на ларинкс са фиксацијом гласних и/или захватањем параглотичког простора и/или унутрашњи кортекс тироидне хрскавице
T4a	Умерено узнапредовала болест Тумор инфилтрује спољашњи кортекс тироидне хрскавице и/или захвата ткива изван ларинкса (на пр. трахеју, мека ткива врата укључујући дубоке екстринзичне мишиће језика, мишиће рамена, штитне жлезде или једњака)
T4b	Веома узнапредовала болест Тумор захвата prevertebral простор, прекрива каротидну артерију или захвата медијастиналне структуре.

## Supraglotis

TX	Примарни тумор не може бити процењен
T0	Нема евиденције о примарном тумору
Tis	Carcinoma in situ
T1	Тумор ограничен на једну страну супраглотиса са нормалном покретљивошћу гласнице.
T2	Тумор инвадира мукозу више од 1 суседног места супраглотиса/глотиса или изван супраглотиса (нпр. Мукоза базе језика , валекула, медијални зид пириформног синуса)без фиксирања ларинкса.
T3	Тумор ограничен на ларинкс са фиксацијом гласнице и/или инвадира следеће: посткрикоидно подручје прееиглотисни простор, параглотични простор и/или унутрашњи кортекс тиреоидне рскавице.
T4a	Веома напредовала болест локално. Тумор инвадира кроз тиреоидну рскавицу и/или инвадира ткива изван beyond ларинкса (нпр. трахеја, мека ткива врата , укључијући дубоке мишиће језика, тиреоидеу и једњак).
T4b	Веома унапредовала болест локално. Тумор инвадира превертебрални простор, захвата каротидну артерију или инвадира медијастиналне структуре.

## Subglottis

TX	Примарни тумор не може бити процењен
T0	Нема евиденције о примарном тумору
Tis	Carcinoma in situ
T1	Тумор је ограничен на субглотис.
T2	Тумор се протеже на гласну(е) са нормалном или смањеном мобилношћу.
T3	Тумор ограничен на ларинкс са фиксацијом гласница.
T4a	Умерено унапредовала болест Тумор инфилтрује спољашњи кортекс тиреоидне хрскавице и/или захвата ткива изван ларинкса (на пр. трахеју, мека ткива врата укључујући дубоке екстринзичне мишиће језика, мишиће рамена, штитне жлезде или једњака) .
T4b	Веома унапредовала болест Тумор захвата превертебрални простор, прекрива каротидну артерију или захвата медијастиналне структуре.

### Регионални лимфонодуси(N)

NX	Регионални лимфонодуси се не могу проценити.
N0	Нема регионалних лимфонодусних метастаза.
N1	Метастаза једна у ипсилатералном лимфонодусу 3 cm или мање у највећем дијаметру
N2	Метастазе у само усамљеном ипсилатералном лимфонодусу > 3 cm али не више од 6 cm у највећем дијаметру; или у мултиплим ипсилатералним лимфонодусима ниједан > 6 cm или билатерално или контралатерално лимфонодуси, ниједан > 6 cm
N2a	Метастаза у једном лимфонодусу > 3 cm али до 6 cm у највећој димензији.
N2b	Метастазе у мултиплим лимфонодусима ипсилатералне > 6 cm
N2c	Метастазе у билатералне или контралатералне лимфонодусе > 6 cm
N3	Метастазе у лимфонодусима > 6 cm

### Удаљене метастазе (M)

M0	Нема удаљених метастаза
M1	Удаљене метастазе

### Хистолошки градус

GX	Није доступан градус
G1	Добро диферентан
G2	Срење диферентан
G3	Слабо диферентан
G4	Недиферентан

Посебан проблем за пацијенте и лекара код великих операција ларинкса је губитак говора.

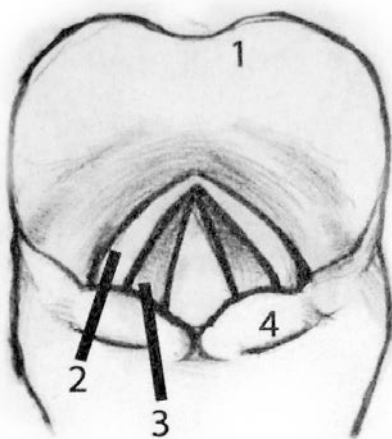
Код болесника којима је оперативом одрстран цео гркљан разликују се три начина рехабилитације. То су:

- логопедска терапија,
- коришћење електроларинкса,
- уградња говорне протезе.

Логопедска терапија заснива се на вежбању контролисаног испуштања ваздуха из једњака чиме се ствара глас, знатно слабији и без могућности модулације код пацијента, али омогућено му је да комуницира својим гласом.

За оне којима вежба не успева, препоручије се котишћење електоларингса. То је апарат који се прислони означеним својим делом за предео грла и који служи за појачљање звучног сигнала из усне дупље.

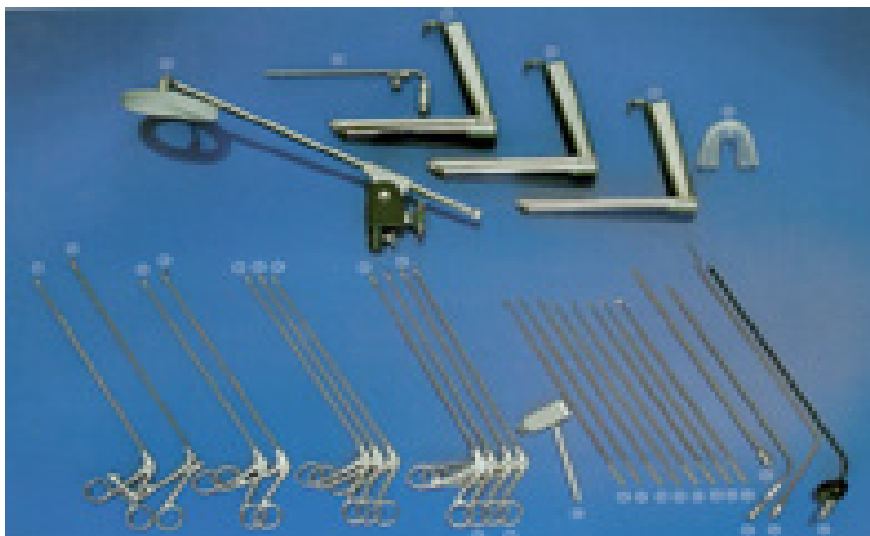
Трећи, најзаступљенији метод је коришћење говорне протезе, она се пласира на трахеју непосредно кроз кожу одмах по одстањењу гркљана или у испланираном другом оперативном захвату.



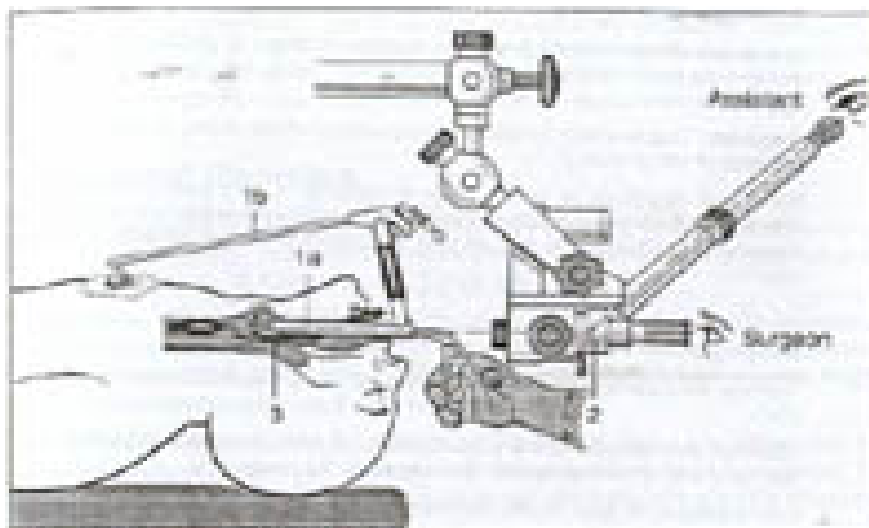
**Слика 4.** Анатомске структуре ларинкса.



**Слика 5.** Тумор ларинкса – лева гласница.

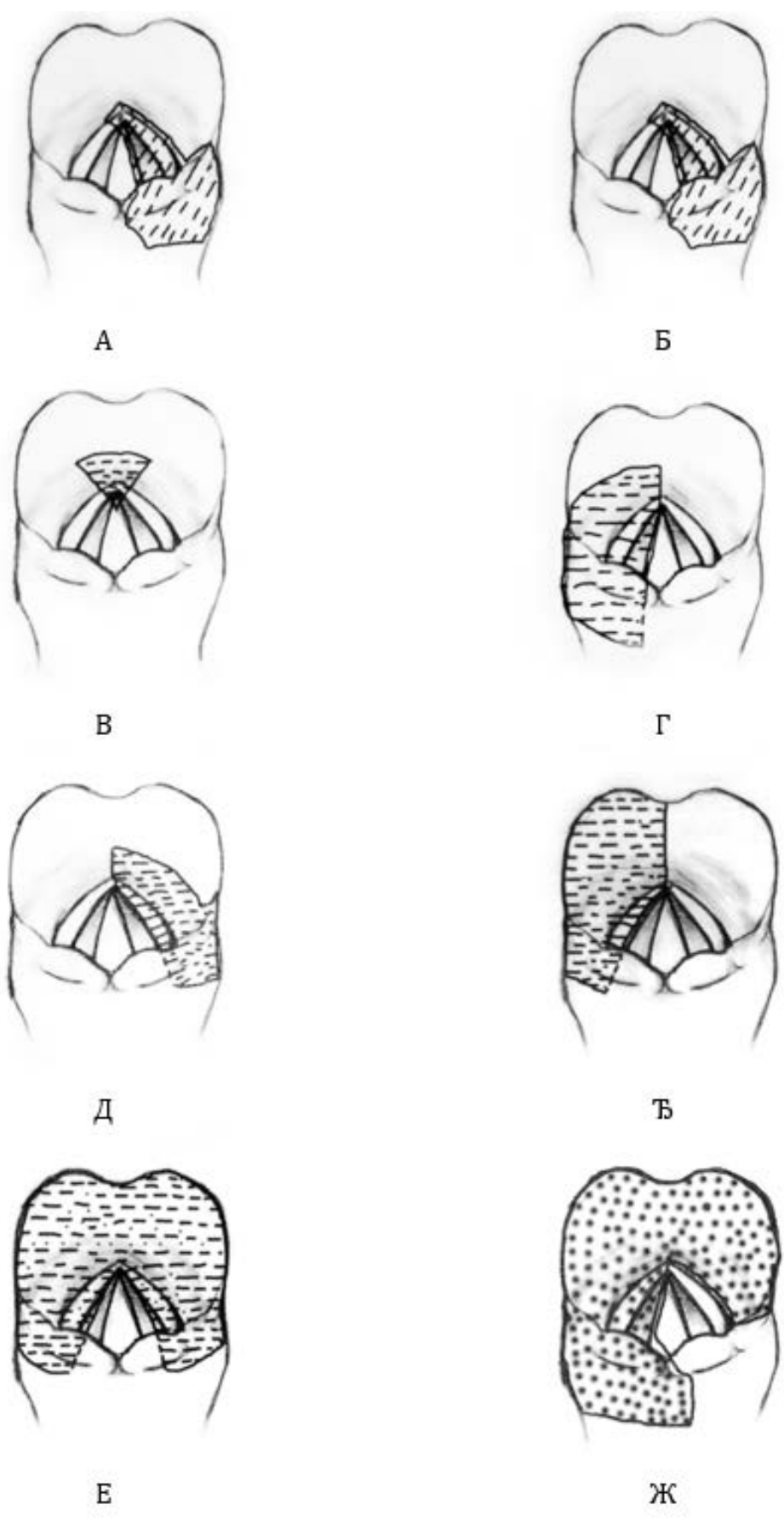


Слика 6. Инструментаријум за ЛМС.



Слика 7. Схема извођења ларингомикроскопије.





А

Б

В

Г

Д

Ђ

Е

Ж

Слика 8. Схема извођења ларингектомија.





Дефект коже предње стране врата након тоталне ларингектомије



Начињен пекторални флап и затворен дефект на врату

**Слика 9.** Појава фистуле и пропадања режња након ларингектомије. Направљен је од *m.pectoralis major*-а флап за надомешћење дефекта.