KARCINOM LARINKSA

LARYNGEAL CANCER

prof. dr. sc. Mario Bilić1

prof. dr. sc. Davor Vagić2

1 KBC Zagreb, Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata

2 KBC Sestre Milosrdnice, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata

SAŽETAK

Ovo su službene smjernice Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata za liječenje bolesnika s karcinomom grkljana u Republici Hrvatskoj. Liječenje karcinoma larinksa predstavlja izazov budući da je potrebno u cijelosti odstraniti tumor, a u isto vrijeme maksimalno sačuvati sve laringealne funkcije. To naočigled predstavlja jednostavni koncept liječenja, ali kako to postići i u isto vrijeme zadovoljiti onkološke postulate liječenja i sačuvati funkcije, nije jednostavno odgovoriti za bilo kojeg bolesnika s karcinomom larinksa, za što je potreban multidisciplinarni pristup i tim za svakog bolesnika. Smjernice sadržavaju novosti u dijagnostičkom i terapijskom pristupu navedenih bolesnika od zadnjih smjernica koje su bile usvojene 2012. godine na godišnjem sastanku u Vukovaru.

SUMMARY

This is the official guideline endorsed by Croatian ENT and head and neck society in the care of laryngeal cancer patients in Republic of Croatia. The aim of any clinician involved in the treatment of laryngeal squamous cell carcinoma should be to cure the disease whilst maintaining maximal laryngeal function. Whilst this seems a simple concept, deciding how best to achieve this aim in any given patient is often difficult and results in well-rehearsed complex discussions within multi-disciplinary team (MDT) meetings. This guideline contents the updates in diagnostic and terapeutic approach in patients with laryngeal cancer since the last edition of the guidelines with was accepted on annual meeting in Vukovar 2011.

KLJUČNE RIJEČI

Karcinom larinksa, smjernice, Hrvatsko društvo za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata

KEY WORDS

Laryngeal cancer, guidelines, Croatian ENT and head and neck society

Adresa za dopisivanje: prof. dr. Mario Bilić, KBC Zagreb, Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: mbilic100@gmail.com

UVOD

Karcinom larinksa čini 1 – 2 % svih zloćudnih tumora u čovjeku i predstavlja najčešću lokalizaciju zloćudnih tumora glave i vrata. Oko 95 – 99 % svih zloćudnih tumora larinksa čine karcinomi pločastih stanica. Rijedak je u mlađih osoba, najčešće se javlja u osoba nakon 50. godine života i do 10 puta češće u muškaraca nego u žena, iako u zadnje vrijeme raste broj oboljelih žena. Najvažniji rizični čimbenik je pušenje, tako da pušači imaju 10 do 20 puta veći rizik nastanka karcinoma larinksa u odnosu na nepušače, te predstavlja neovisni rizični čimbenik za recidiv bolesti. Alkohol, sam ili u kombinaciji s pušenjem je također važan čimbenik u nastanku karcinoma, dok zasada nema potvrde o ulozi HPV na razvoj ovog karcinoma. Liječenje karcinoma larinksa predstavlja izazov budući da je potrebno u cijelosti odstraniti tumor, a u isto vrijeme maksimalno sačuvati sve laringealne funkcije. To naočigled predstavlja jednostavni koncept liječenja, ali kako to postići i u isto vrijeme zadovoljiti onkološke postulate liječenja i sačuvati funkcije, nije jednostavno odgovoriti za bilo kojeg bolesnika s karcinomom larinksa.1

KLINIČKA SLIKA

Klinička slika je jako varijabilna i ovisi o lokalizaciji primarnog tumora i njegovoj veličini. Tumori u području glotisa već u ranoj fazi bolesti se manifestiraju promuklošću, dok tumori u području supraglotisa se javljaju kasnije s nespecifičnih smetnjama poput otežanog gutanja, osjećaja stranog tijela, bolova i promuklošću. Međutim nije neobično da se bolesnici prvi put javljaju kada je tumor u uznapredovaloj fazi bolesti što se manifestira otežanim disanjem i gušenjem zbog opstrukcije gornjeg dišnog puta. U svrhu ranog otkrivanja tumora larinksa svakog bolesnika koji je promukao duže od 3 – 4 tjedna, posebno ako je pušač i stariji od 50 godina trebalo bi uputiti na specijalistički ORL pregled kako bi se otkrio uzrok promuklosti.2-3

DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK

Dijagnostički postupak započinje anamnezom i kliničkim pregledom koji bi mogao sadržavati i pregled larinksa i hipofarinksa fleksibilnom fiberendoskopijom. U slučaju sumnje na tumor larinksa potrebno je učiniti CT larinksa i vrata kako bi se procijenila lokalizacija i veličina tumora, kao i zahvaćenost okolnih struktura i prisutnost metastaza na vratu. Kao alternativna mogućnost u nekim slučajevima preporuka je učiniti MR larinksa naročito kod sumnje npr hondrom larinksa. Kod bolesnika u uznapredovoj fazi bolesti preporuka je učiniti i CT toraksa. Nakon radiološke dijagnostike potrebno je učiniti laringomikroskopiju u općoj anesteziji pri čemu je potrebno procijeniti točnu lokalizaciju i veličinu tumora, kao i zahvaćenost pojedinih dijelova larinksa, te uzeti uzorak tkiva za patohistološku analizu.4-5

Na osnovi navedene dijagnostičke obrade radi se klinička procjena stadija bolesti prema važećoj **TNM klasifikaciji**:

SUPRAGLOTIS

T1 tumor zahvaća jednu podjedinicu supraglotisa uz normalnu pomičnost glasnica

T2 tumor zahvaća sluznicu više od jedne podjednice supraglotisa ili glotisa, ili regiju izvan

 supraglotisa (npr. sluznica baze jezika, valekulu, medijalnu stijenku piriformnog sinusa)

 bez fiksacije grkljana

T3 tumor ograničen na larinks s fiksacijom hemilarinksa i/ili zahvaća neku od regija:

 postkrikoidna regija, preepiglotski prostor, paraglotski prostor, i/ili minimalno štitnu

 hrskavicu

T4a tumor prodire kroz štitnu hrskavicu ili zahvaća tkivo izvan grkljana, npr. dušnik, meke

 strukture vrata, uključujući duboke mišiće jezika, prelaringealne mišiće, štitnjaču ili

 jednjak

T4b tumor zahvaća prevertebralni prostor, medijastinalne strukture ili obuhvaća karotidnu

 arteriju

GLOTIS

T1 tumor ograničen na glasnicu/glasnice, može zahvaćati prednju ili stražnju komisuru uz

 normalnu pokretljivost

T1a tumor zahvaća jednu glasnicu

T1b tumor zahvaća obje glasnice

T2a tumor se širi na supraglotis i/ili subglotis s normalnom pokretljivošću glasnica

T2b tumor se širi na supraglotis i/ili subglotis sa smanjenom pokretljivošću glasnica

T3 tumor ograničen na grkljan s fiksacijom glasnica

T4a tumor prodire kroz štitnu ili krikoidnu hrskavicu i/ili zahvaća tkivo izvan grkljana, npr.

 dušnik, meke strukture vrata, uključujući duboke mišiće jezika, prelaringealne mišiće,

 štitnjaču ili jednjak

T4b tumor zahvaća prevertebralni prostor, medijastinalne strukture ili obuhvaća karotidnu

 arteriju

SUBGLOTIS

T1 tumor ograničen na subglotis

T2 tumor se širi na glasnice s normalnom ili smanjenom pokretljivosti glasnica

T3 tumor ograničen na grkljan s fiksacijom glasnica

 T4a tumor prodire kroz štitnu ili krikoidnu hrskavicu i/ili zahvaća tkivo izvan grkljana, npr.

 dušnik, meke strukture vrata, uključujući duboke mišiće jezika, prelaringealne mišiće,

 štitnjaču ili jednjak

T4b tumor zahvaća prevertebralni prostor, medijastinalne strukture ili obuhvaća karotidnu

 arteriju

LIJEČENJE

Rani (T1 – T2a) karcinom glotisa

Rani karcinom (T1-T2aN0M0) je karakteriziran malim tumorom koji iznimno rijetko daje lokalne metastaze. Posljedično izlječenje takvih bolesnika je jako dobro bez obzira na modalitet liječenja koji se primjenjuje – transoralna laserska resekcija, primarna radioterapija ili otvorena parcijalna laringektomija. Na osnovi podataka iz literature ne postoje dovoljno jasni i jaki dokazi koji bi odredili koji je način liječenja najučinkovitiji.Danas se najčešće primjenjuje transoralna laserska resekcija i primarna radioterapija, a rezultati izlječenja i lokalna kontrola bolesti su slični, iako ne postoje prospektivne randomizirane studije koje bi to potvrdile. Izbor bolesnika za svaki od ovih načina liječenja je individualan i ovisi o samom bolesniku i karakteristikama tumora (npr. difuzni tumor bez jasnih granica koji zahvaća cijelu glasnicu ili veći tumori koji zahvaćaju prednju komisuru možda su pogodniji za primarnu radioterapiju u odnosu na lasersku kordektomiju) i naravno o iskustvu i znanju pojednih centara gdje se bolesnik liječi. U svakom slučaju jedna vrsta terapije je dovoljna u većini bolesnika kako za izlječenje tako i za relativno dobru funkciju grkljana nakon liječenja. Liječenje potencijalih metastaza na vratu nije preporučeno zbog vrlo niskog rizika za postojanje okulnih metastaza u ovom stadiju bolesti. Transoralna laserska resekcija se izvodi uglavnom CO2 laserom bez značajnih potencijalnih komplikacija. Kvaliteta glasa nakon laserske resekcije u odnosu na primarnu radiotepiju je u dužem vremenskom razdoblju po većini studija nešto lošija, što naravno ovisi o veličini resekcije i zahvaćenosti prednje komisure. Kod nekih bolesnika izvođenje samog zahvata je otežano i ponekad nemoguće zbog slabije pokretljivosti vrata, debljine ili promijenjenih anatomskih odnosa koji onemogućavaju dostatan prikaz potrebnih struktura i samog tumora. Otvoreni kirurški pristup – laringofisura, parcijalna vertikalna laringektomija, frontolateralna laringektomija, suprakrikoidna laringektomija, te eventualno totalna laringektomija, uglavnom se primjenjuju u slučaju pojave recidiva ili neuspjeha prethodnog liječenja. Za tumore T1a lokalna kontrola bolesti je slična za transoralnu lasersku resekciju i primarnu radioterapiju iz iznosi od 90 – 93 %. Za tumore T1b lokalna kontrola se postiže u 85 – 89 % bolesnika u razdoblju od 5 godina. Za tumore T2a glotisa lokalna kontrola i ukupno preživljenje je slično kod transoralne laserske resekcije, primarne radioterapije i otvorenog kirurškog pristupa.6-7

T1 – T2 karcinom supraglotisa

Danas se u liječenju ovih bolesnika ravnopravno i jednako učinkovito primjenjuje primarna radioterapija, transoralna laserska resekcija i u zemljama koje raspolažu tom vrstom opreme i transoralna robotska kirurgija. U liječenju se također kod nekih bolesnika može primijeniti i otvoreni pristup – supraglotička parijalna laringektomija posebno u ustanovama koje njeguju taj tip kirurškog pristupa. Rezultati izlječenja i lokalna kontrola bolesti su slični za sve modalitete liječenja, iako ne postoje prospektivne randomizirane studije koje bi to zaista potvrdile. Funkcije grkljana – glas i gutanje, u dužem vremenskom razdoblju su slične za sve modalitete, iako je gutanje više narušeno nakon kirurgije u ranom postoperativnom razdoblju i neki bolesnici nikada ne dobiju dostatan oporavak gutanja što bitno narušava kvalitetu života. Kako je supraglotično područje izrazito bogato limfnom drenažom rizik postojanja okultnih metastaza je značajno veći u odnosu na karcinom glotisa, te se preporučuje elektivni tretman vrata – selektivna disekcija regije II – III eventualno IV ili radioterapija navedenog područja, bez obzira na kliničku ili radiološku procjenu nepostojanja evidentnih metastaza. Postoperativna (kemo) radioterapija se primjenjuje kod bolesnika s pozitivnih metastazama na vratu (N2, N3) posebno ukoliko su prisutne neke negativne karakteristike poput ekstrakapulanog širenja ili vaskularne invazije tumorskih stanica. Za tumore T1 petogodišnja lokalna kontrola bolesti postiže se između 77 – 100 % bolesnika bez obzira na primjenjeni modalitet liječenja. Za tumore T2 petogodišnja lokalna kontrola bolesti postiže se između 80 – 97 % kod primjene transoralne laserske resekcije i otvorene supraglotičke laringektomije, te između 62 – 83 % bolesnika kod primjene primarne radioterapije.8-9

T2b – T3 karcinom glotisa

Kod bolesnika s tumorom T2b – T3 jednako uspješno se primjenjuje primarna radioterapija ili otvorena parcijalna laringektomija s postoperativnim zračenjem, dok neki centri i kod tumora tog stadija uspješno primjenjuju transoralnu lasersku resekciju. Otvorena parcijalna laringektomija uključuje vertikalnu, frontolateralnu, suprakrikoidnu i proširenu supraglotičku laringektomiju s eventualnom rekonstrukcijom, ovisno o veličini i lokalizaciju tumora i karakteristikama samog bolesnika. Kod određenog broja bolesnika, ovisno o općem stanju i posebno kod plućnih bolesnika (KOPB, astma) indicirana je totalna laringektomija. Kako je rizik postojanja okultnih metastaza je značajno veći u odnosu na početni stadij karcinoma glotisa, preporučuje se elektivni tretman vrata – selektivna disekcija regije II – IV ili radioterapija navedenog područja, bez obzira na kliničku ili radiološku procjenu nepostojanja evidentnih metastaza. U slučaju pozitivnih čvorova treba u liječenje uključiti i regiju V, a ako je pozitivan čvor u regiji II i regiju Ib. U svrhu liječenja moguća je i primjena kemoradioterapije umjesto kirurško liječenja. Primjena konkomitantne kemoradioterapije pokazuje veću učinkovitost u odnosu na kombinaciju indukcijske kemoterapije i radioterapije, odnosno samo radioterapije u očuvanju grkljana, iako je ukupno preživljenje bolesnika slično kod svih vrsta terapije. Treba naglasiti da konkomitantna kemoradioterapija pokazuje značajno veću ranu i kasnu toksičnost u odnosu na samu radioterapiju što se prije svega očituje u smanjenju funkcije gutanja i govora. Kao zamjena za kemoterapiju može se koristiti i monoklonsko protutijelo cetuximab čija primjena pokazuje veću lokalnu kontrolu bolesti i ukupno preživljenje u odnosu na samu radioterapiju. Kod same primjene radioterapije bolji rezultati se postižu hiperfrakcioniranom terapijom u odnosu na klasičnu radioterapiju.10-11

T3 karcinom supraglotisa

Veličina tumora i funkcija grkljana prije liječenja izravno utječu na izbor liječenja u pojedinog bolesnika. Većina bolesnika prema podacima iz literature pogodna za klasično onkološko liječenje, prije svega za konkomitantnu kemoradioterapiju što danas se danas uglavnom izvodi u zemljama zapadne Europe. Kao druga opcija mogu je transoralna laserska resekcija ili otvorena supraglotička laringektomija uz eventualno postoperativnu (kemo)radioterapiju. Kod određenog broja bolesnika, ovisno o općem stanju i posebno kod plućnih bolesnika (KOPB, astma) indicirana je totalna laringektomija. Kako je rizik postojanja okultnih metastaza je značajno veći u odnosu na karcinoma glotisa, preporučuje se elektivni tretman vrata – obostrana selektivna disekcija regije II – IV ili radioterapija navedenog područja, bez obzira na kliničku ili radiološku procjenu nepostojanja evidentnih metastaza. U slučaju pozitivnog čvora preporuča se izvođenje (modificirane) radikalne disekcije vrata. U bolesnika koji su imali stadij bolesti vrata N2 – 3 a bili su podvrgnuti primarnoj kemoradioterapiji, u svrhu praćenja i procjene odgovora na liječenje preporuča se primjena CT i PET-CT. U slučaju kompletnog odgovora i negativnog PET-CT nalaza dodatna disekcija vrata nije indicirana.12-15

T4 karcinom larinksa

Za liječenje T4 karcinoma larinksa kod izbora terapije najvažnija je dobra selekcija bolesnika. U svrhu čuvanja organa u obzir dolazi kemoradioterapija, dok kod bolesnika s velikim tumorom koji se širi kroz štitnu hrskavicu ili zahvaća više od 1 cm korijena jezika, metoda izbora je totalna laringektomija. Kod bolesnika koji su inoperabilni T4b jedina mogućnost je konkomitantna kemoradioterapija, a kao mogućnost je spominje se indukcijska kemoterapija u svrhu smanjivanja volumena tumora prije samog početka kemoradioterapije. Kod liječenja okultnih metastatskih promjena na vratu treba obuhvatiti regije II – V bilo da je riječ o disekciji vrata ili primarnoj radioterapiji.16-18

Postoperativna (kemo)radioterapija

Postoperativna (kemo)radioterapija na mjesto primarnog tumora i/ili vrata kod bolesnika s visokim rizikom recidiva poboljšava lokalnu kontrolu bolesti i ukupno preživljenje. Postoperativna radioterapija se preporuča za bolesnike s pT4 i bilo kojim N stadijem, za bolesnike pT1,T2,T3 i N2/3 stadijem, za bolesnike s pozitivnim ili bliskim rubovima tumora te kod ekstrakapsularnog širenja metastaza, perineuralnom ili vaskularnom invazijom, te kod tumora sa slabijom diferencijacijom.19-20

KARCINOM GLOTISA

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| T1 - T2a | Laserska kordektomijaPrimarna RTLaringofisuraPVL | N0 | OpservacijaSND II-IV |
| N+ | mRND |
| T2b – T3 | Laserska kordektomijaPVLTL(K)RT | N0 | SND II-IV |
| N+ | mRND + lob |
|  T4a  | TL(K)RT | N0 | SND II-IV,VI |
| N+ | mRND + lob |
| T4b | (K)RT |  |

KARCINOM SUPRAGLOTISA

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| T1 - T2 | Laserska kordektomijaPrimarna RTSGPL | N0 | OpservacijaSND II-IV bil |
| N+ | mRND |
|  T3 | SGPLSTLTL(K)RT | N0 | SND II-IV bil |
| N+ | mRND + SND + lob |
|  T4a  | TL(K)RT | N0 | SND II-IV,VI bil |
| N+ | mRND + SND + lob |
| T4b | (K)RT |  |

Literatura

1. Rachet B, Quinn MJ, Cooper N, Coleman MP. Survival from cancer of the larynx in England and Wales up to 2001. Br J Cancer 2008;99(Suppl 1):S35–7

2. Upile NS, Shaw RJ, Jones TM, Goodyear P, Liloglou T, Risk JM et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck outside the oropharynx is rarely human papillomavirus related. Laryngoscope 2014;124:2739–44

3. Dey P, Arnold D, Wight R, MacKenzie K, Kelly C, Wilson J. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. Cochrane Database Syst Rev 2002;CD002027

4. Steiner W, Ambrosch P, Rodel RM, Kron M. Impact of anterior commissure involvement on local control of early glottic carcinoma treated by laser microresection. Laryngoscope 2004;114: 1485–91

5. Gowda RV, Henk JM, Mais KL, Sykes AJ, Swindell R, Slevin NJ. Three weeks radiotherapy for T1 glottic cancer: the Christie and Royal Marsden Hospital Experience. Radiother Oncol 2003;68:105–11

6. Thomas LD, Basavaiah M, Mehanna N, Jones H, Paleri V. Open Conservation partial Laryngectomy for laryngeal cancer: a Systematic review of English language literature. Cancer Treat Rev 2012;38:203–11.

7. Paleri V, Thomas L, Basavaiah N, Drinnan M, Mehanna H, Jones T. Oncologic outcomes of open conservation laryngectomy for radiorecurrent laryngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis of English-language literature. Cancer 2011;117:2668–76

8. Ambrosch P. The role of laser microsurgery in the treatment of laryngealcancer.Curr OpinOtolaryngolHeadNeck Surg2007; 15:82–8

9. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 1991;324:1685–90

10. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003;349:2091–8

11. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TFet al. Long-term results of RTOG 91-11: acomparison of three nonsurgical treatment strategiesto preserve the larynx in patientswithlocallyadvancedlarynxcancer.JClinOncol2013; 31:845–52

12. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 2009;92:4–14

13. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. J Clin Oncol 2008;26:3582–9

14. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol 2010;11:21–8

15. Monnerat C, Faivre S, Temam S, Bourhis J, Raymond E. End points for new agents in induction chemotherapy for locally advancedheadandneckcancers.AnnOncol2002;13:995–1006

16. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Hernandez JJ et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. J Clin Oncol 2013;31:2854–60

17. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK,Saunders M, Bernier J et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet 2006;368:843–54

18. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, Rahman J, Robinson M, Hartley A et al. PETCT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2016;374: 1444–54.

19. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945–52

20. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937–44