

Marian Kurzyński

Rak krtani

Prognostyczne znaczenie lokalizacji raka w obrębie krtani

**Oddział Kliniczny Otolaryngologii
Szpital Uniwersytecki w Krakowie**

1. Wybrane dane epidemiologiczne

Rak krtani na początku lat 90-tych zajmował piąte miejsce pod względem częstości zachorowań na nowotwory złośliwe wśród mężczyzn w Polsce, a równocześnie był siódmą przyczyną zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi. O stałym postępie częstości zapadania na tego raka świadczy roczne tempo przyrostu zachorowalności, które w latach 1963-1994 wynosiło 2,98% zaś roczne tempo wzrostu umieralności wynoszące w analogicznych latach 3,98%. Dla kobiet wskaźniki te są około dziesięciokrotnie niższe, ale mają podobnie wzrostowy charakter jak u mężczyzn.

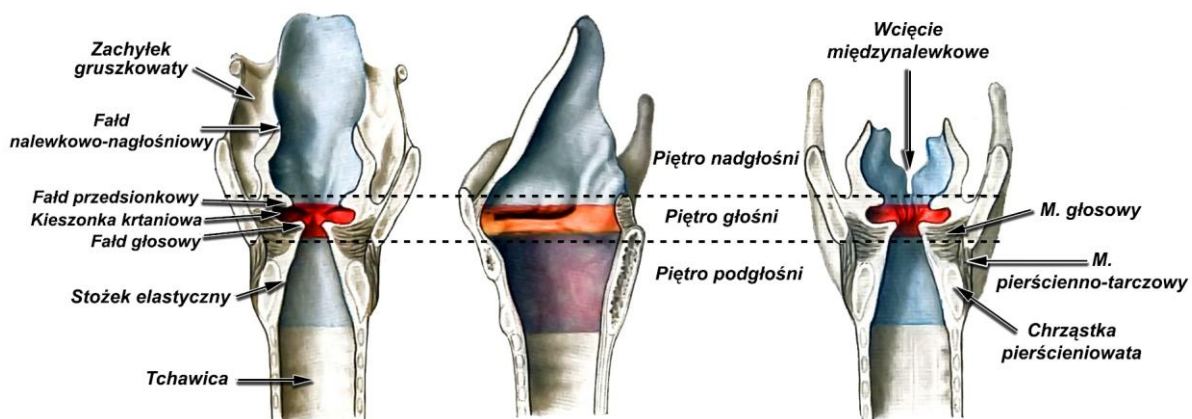
W okresie ostatnich 50 lat w Polsce obserwuje się zmiany w topografii umiejscowienia pierwotnego ogniska raka krtani. Występuje wzrost zapadalności na raka pierwotnie umiejscowionego w piętrze nadgłośni. Z danych różnych ośrodków laryngologii klinicznej w Polsce wynika, że lokalizacja raka w nadgłośniowym piętrze krtani stanowi od 61% do 89%, w piętrze głośniowym od 2% do 32%, w piętrze podgłośniowym od 0,5% do 3%. Przesuwanie się pierwotnego umiejscowienia raka z wnętrza krtani na jej obrzeże, zwłaszcza górne, niesie ze sobą groźne konsekwencje dotyczące rokowania co do dalszych losów chorego.

Rak krtani, jak praktycznie każdy rak dróg oddechowych jest tytonio- i alkoholozależny. Palenie tytoniu i picie alkoholu uważa się za podstawowe, niezależne czynniki ryzyka raka krtani. Narażenie na obydwa te czynniki powoduje wielokrotny wzrost ryzyka zachorowania. Nadużywanie alkoholu, szczególnie stężonego powoduje wystąpienie przewlekłego nieżyty błony śluzowej gardła i obrzeża krtani oraz związaną z tym łatwiejszą i głębszą penetrację carcinogenów zawartych w dymie tytoniowym. Pozostałe nieznanne czynniki indukujące powstanie i rozwój raka krtani są odpowiedzialne za różnice epidemiologiczne w poszczególnych krajach.

2. Podział anatomiczny krtani z uwagi na znaczenie kliniczno-praktyczne w patofizjologii raka tego narządu

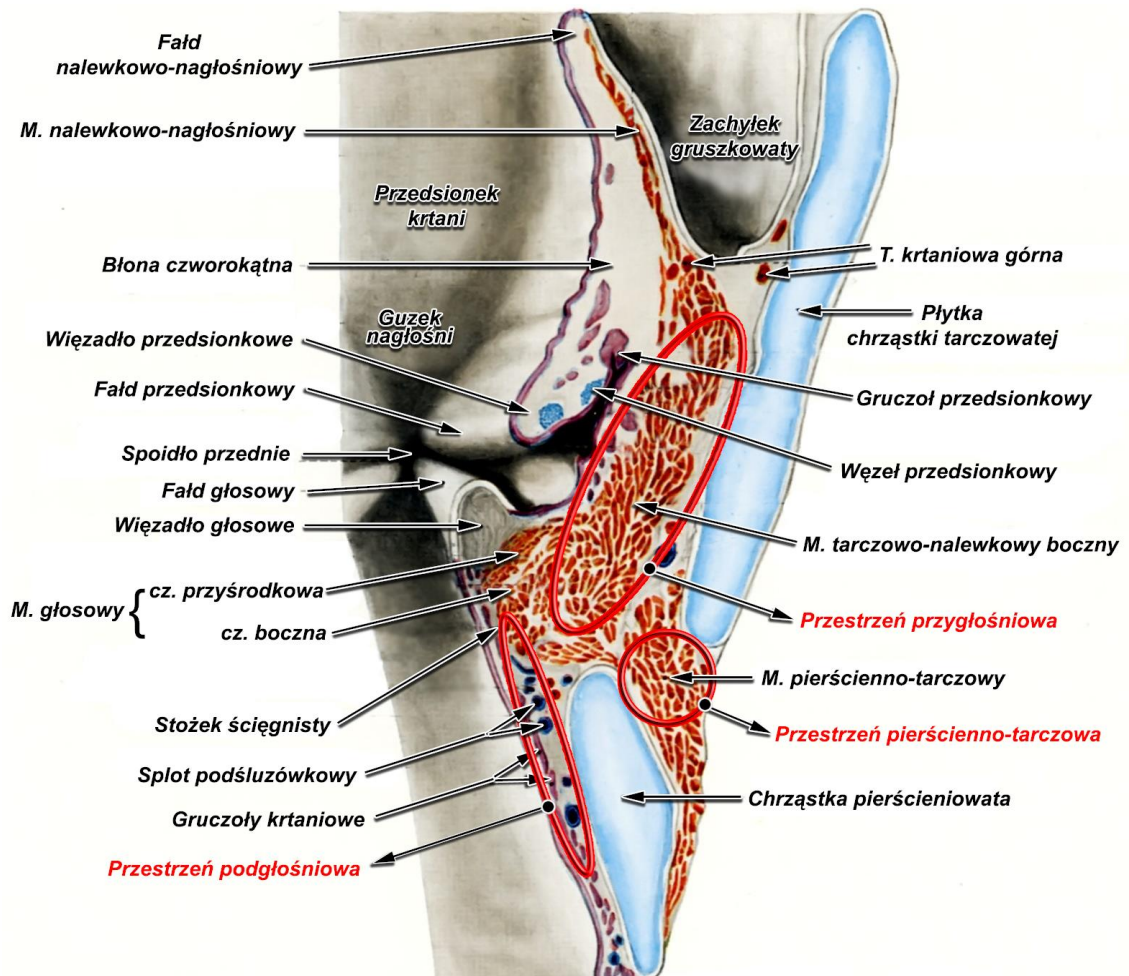
Oprócz podziału krtani na **piętra nadgłośniowe, głośniowe i podgłośniowe**

w leczeniu raka krtani wyróżnia się kilka okolic anatomicznych bardzo istotnych z punktu widzenia kliniczno-praktycznego stanowiące układ odniesienia przy analizie rodzaju zastosowanej terapii oraz uzyskanych tą drogą wyników leczenia.



Ryc. 1. Podział krtani na piętra anatomiczne

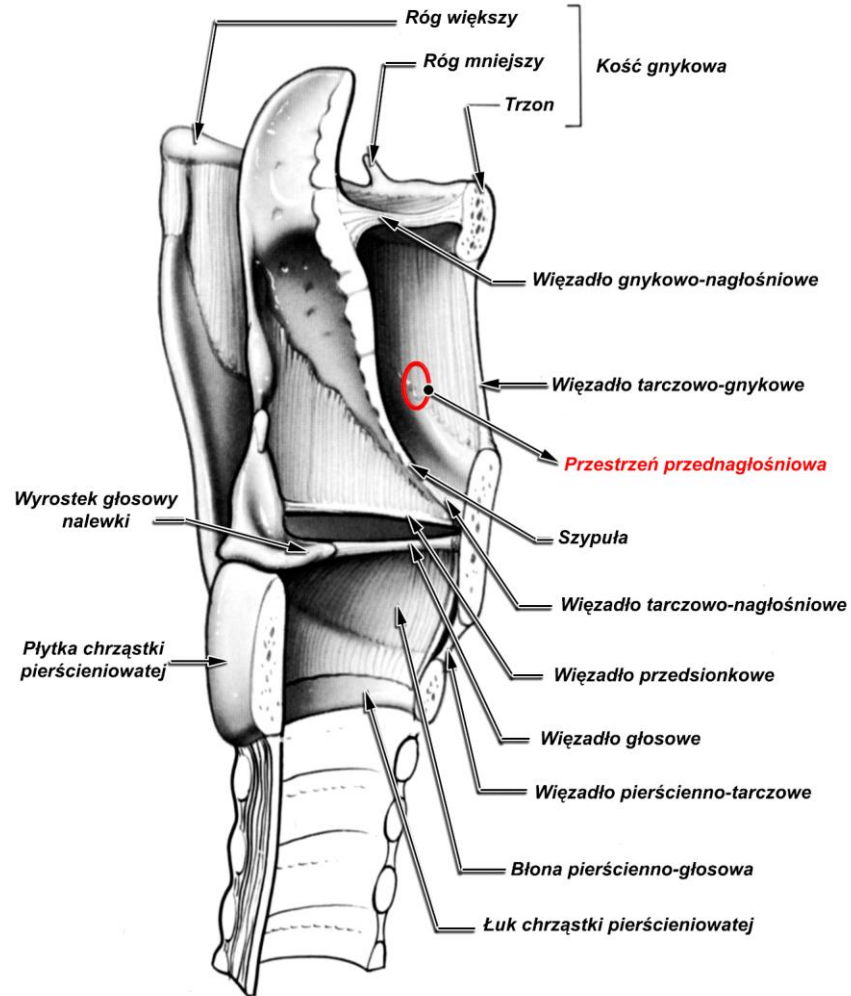
Wyróżniane są następujące okolice anatomiczne:



Ryc. 2. Przestrzenie anatomiczne krtani.

- **Przestrzeń nagłośniowa** – jest zawarta pomiędzy śluzówką nadgłośniowego piętra, a leżącą w głębi (wnętrzu) krtani błoną czworokątną.
- **Przestrzeń podgłośniowa** – rozciąga się od dolnego marginesu fałdu głosowego do dolnego brzegu chrząstki pierścieniowatej. Jest to przestrzeń potencjalnego szerzenia się procesu nowotworowego, wypełniona przez włóknisto-elastyczną tkankę łączną zawartą pomiędzy błoną śluzową a stożkiem elastycznym. Górne jej ograniczenie stanowi spoidło przednie. Przestrzeń ta nie obejmuje mięśnia głosowego, który jest położony głębiej w przestrzeni przygłośniowej.

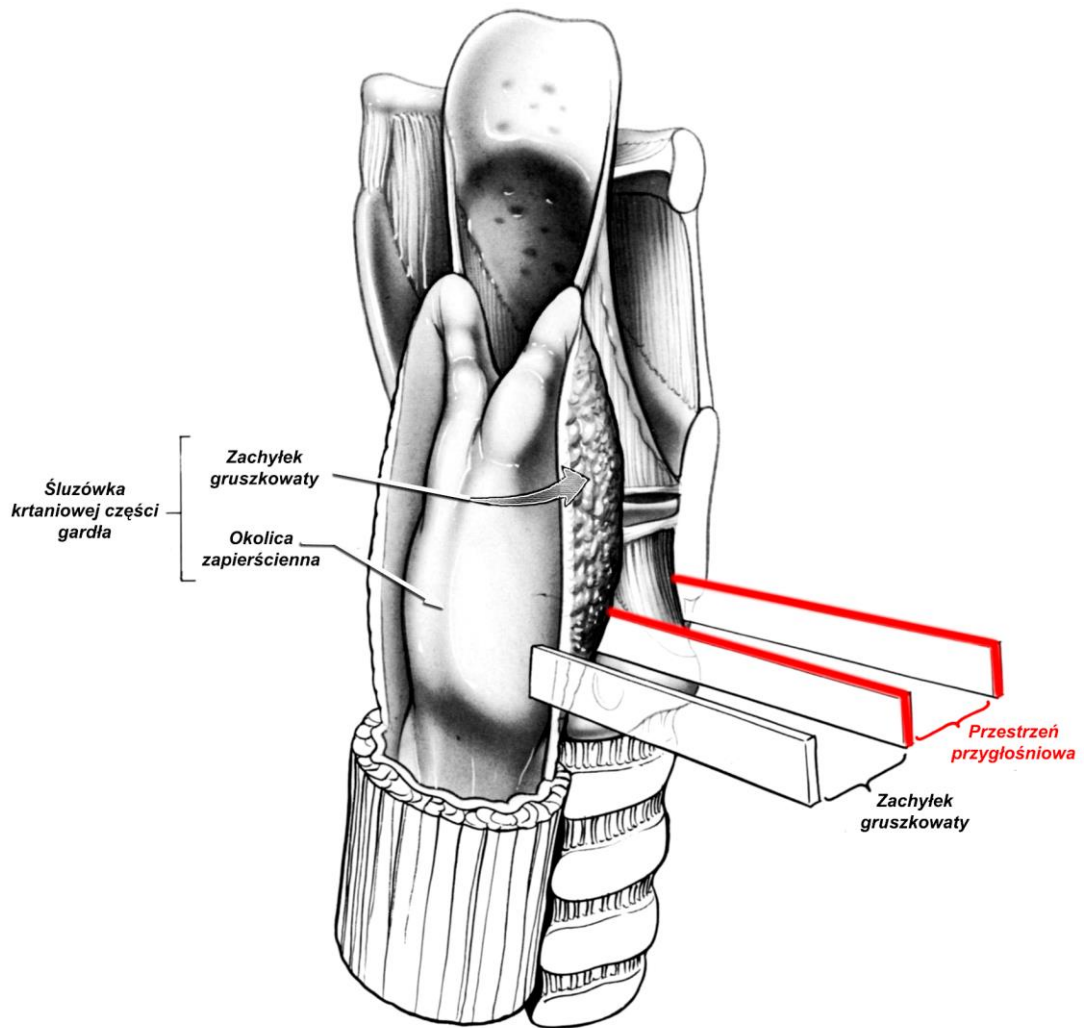
Przestrzeń przednagłośniowa



Ryc. 3. Przestrzeń przednagłośniowa

– jest od góry ograniczona przez więzadło gnykowo-nagłośniowe, od przodu przez błonę tarczowo-gnykową wraz z chrząstką tarczowatą, a od tyłu przez chrząstkę nagłośni i więzadło tarczowo-nagłośniowe. Jest ona także wypełniona tkanką łączną. Przestrzeń ta łączy się bocznie z przestrzenią przygłośniową.

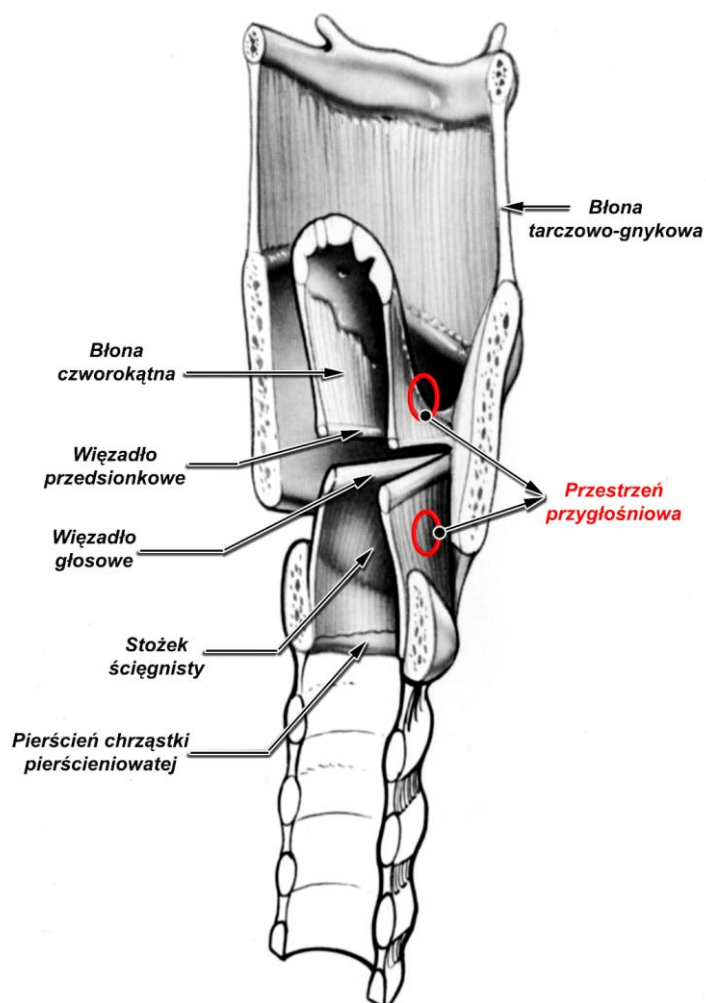
- **Przestrzeń przygłośniowa**



Ryc. 4. Przestrzeń przygłośniowa

– sąsiaduje przyśrodkowo z kieszonką krtaniową. Poniżej poziomu błony śluzowej kieszonki przestrzeń ta jest ograniczona przez stożek ścięgnisty, a bocznie przez chrząstkę tarczową. Powyżej poziomu kieszonki błona czworokątna oddziela przestrzenie przygłośniową od przednagłośniowej. Tylnym ograniczeniem przestrzeni przygłośniowej jest błona śluzowa zachyłka gruszkowatego. Dolnobocznie omawiana przestrzeń przechodzi w przestrzeń pierścienno-tarczową (teren zawarty pomiędzy chrząstkami tarczową a pierścieniową). Przestrzeń przygłośniowa ma bardzo istotny wpływ na rozprzestrze-

nianie się raka wewnątrz krtani z uwagi na brak barier (naczyniowych, strukturalnych, immunologicznych), które utrudniałyby dalszy rozwój tego guza.



Ryc. 5. Anatomia topograficzna przestrzeni przygłośnia

3. Rak a jego lokalizacja

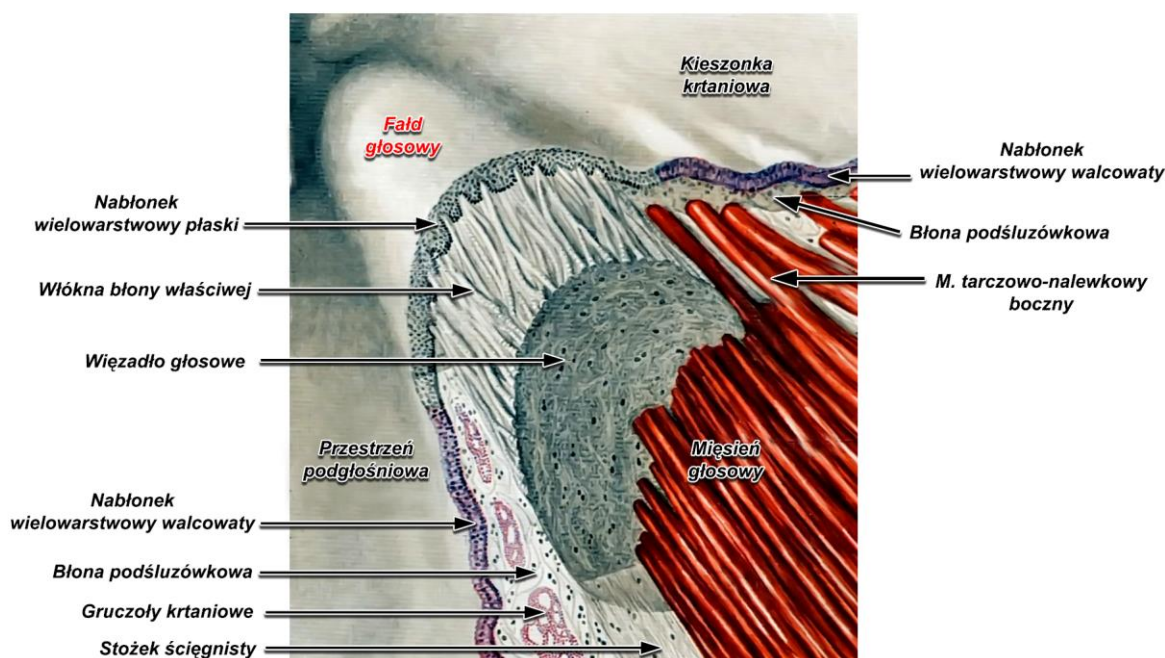
3.1. Rak piętra podgłośnia

Pierwotna lokalizacja raka w piętrze podgłośnia jest rzadka. Zachowanie raka oraz związane z tym rokowanie w przypadku dla takiej lokalizacji nowotworu zależy od rozległości zmian wewnątrz i zewnątrzkraniowych, a nie tylko od miejsca wyjścia w tym piętrze. Rak podgłośnia częściej nacieka krtaniową część gardła, przełyk, gruczoł tarczowy i daje przerzuty do węzłów chłonnych przytchawiczych. Może on także naciekać ku przodowi poprzez więzadło pier-

ścienne-tarczowe, gdyż nie stanowi ono bariery dla komórek nowotworowych w przeciwieństwie do chrząstki wewnętrznej i zewnętrznej, czy samej chrząstki.

3.2. Rak piętra głośni

Guzy, które powstają na wolnym brzegu fałdu głosowego zazwyczaj rozprzestrzeniają się wzdłuż tego brzegu i wciągają w proces przestrzeń podśluzówkową Reinke'go zanim przekroczą granicę tej okolicy. Przestrzeń Reinke'go jest utworzona przez błonę śluzową przylegającą ponad fałdem głosowym dość luźno do więzadła głosowego i ciągnie się ona przyśrodkowo wzdłuż wolnego brzegu fałdu.



Ryc. 6. Fałd głosowy

Raki tego piętra są w większości dobrze zróżnicowane histopatologicznie i mają predylekcję do zajęcia przedniej połowy fałdu głosowego i spoidła przedniego. Spoidło tylne jest zajęte sporadycznie. Zmiana nowotworowa rozrasta się w płaszczyźnie głośni, pionowo w górę i w dół. Przekraczając 10 milimetrową okolicę podstrunową schodzi do piętra podgłośni.

Guzy rozwijające się w spoidle przednim, bądź do niego dochodzące częściej penetrują chrząstkę tarczową. Kiedy naciek osiąga spoidło przednie, rozrasta się on podśluzówkowo na stronę przeciwną przenikając do okolic nadgłośniowej, podgłośnowej lub pozakrtaniowo. Nacieka-

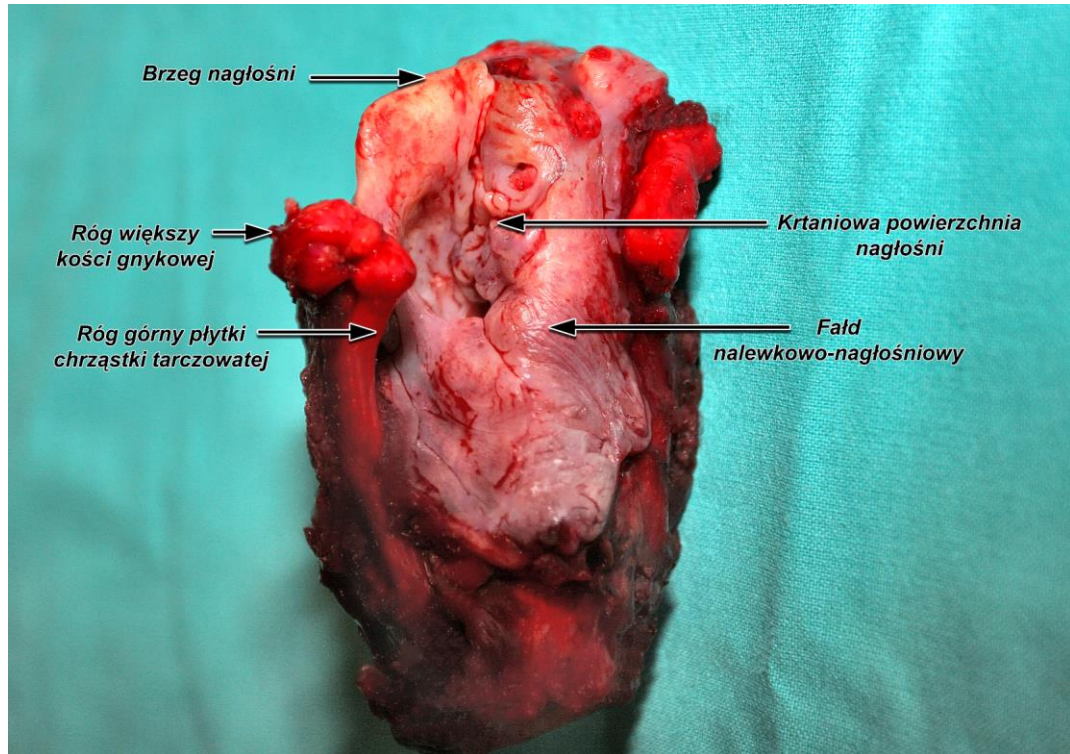
jąc w głąb nowotwór wywołuje różnego stopnia unieruchomienie fałdu głosowego. Kiedy pojawiają się objawy głębokiego naciekania, obejmujące unieruchomienie mięśni wewnątrz krtaniowych oraz zajęcie chrząstki nalewkowatej, równocześnie wzrasta ryzyko naciekania chrząstki tarczowatej i dalszego rozsiewu poza granice anatomiczne krtani.

Naciekanie chrząstki tarczowatej występuje w przypadku dużych guzów i występuje najczęściej w obszarach skostniałych chrząstki. Poprzez skostniałe części chrząstki, a ponadto przez błonę pierścienno-tarczową i bocznie przez przestrzeń pierścienno-tarczową dochodzi do przejścia pozakrtaniowego raka. Unieruchomienie fałdu głosowego może wystąpić przy relatywnie małych guzach i jest znaczące prognostycznie.

3.3. Rak nadgłośniowego piętra krtani

Nowotwór nacieka jedną lub więcej struktur tworzących górne piętro krtani, a więc nagłośnię, fałdy przedsionkowe (rzekome), fałdy nalewkowo-nagłośniowe, nalewki, kieszonki krtaniowe i szypułę nagłośni. Przy tej lokalizacji ważna jest czynnościowa (połykanie) ocena ruchomości nagłośni. Ograniczenie lub brak jej ruchomości wskazują na cechy głębokiego naciekania.

Wszystkie raki w krtani mogą rozwijać się jako guzy egzofityczne, naciekające lub wrzodziejące, ale ta cecha dotycząca wzrostu jest szczególnie istotna prognostycznie w przypadku tegoż piętra krtani.



Ryc. 7. Preparat operacyjny – rak nagłośniowego piętra krtani

Zasadniczo wyróżniane są dwa typy wzrostu na obrzeżach guza:

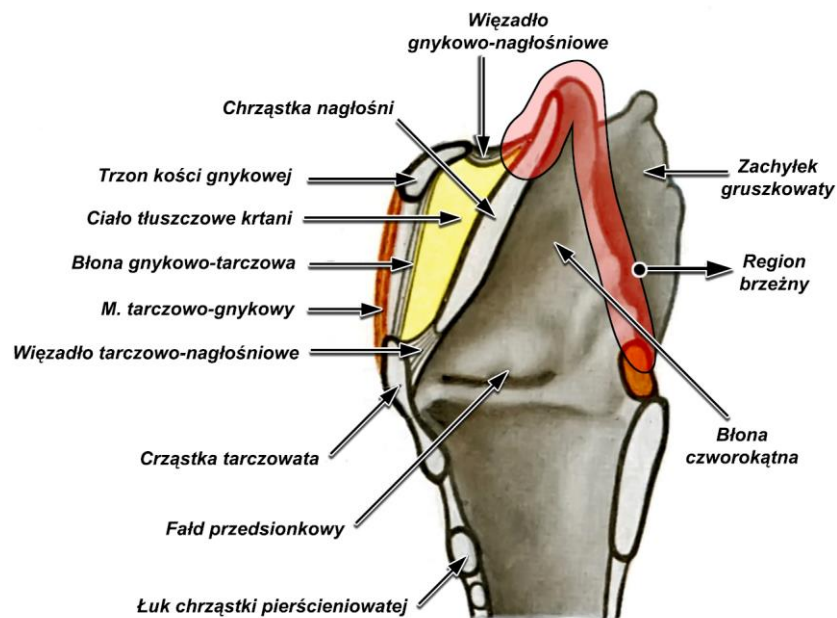
- Z marginesem brzeżnym o ostrych, wyraźnych makroskopowo granicach.
- O granicach nieostrych, rozmytych przez zmianę naciekającą obrzeża.

Pierwszy typ wzrostu częściej jest spotykany w guzach nadgłośni. Raki te są lepiej zróżnicowane histologicznie, o wzroście egzofitycznym oraz mniej inwazyjne aniżeli w przypadkach zmian o marginesach naciekających. Zmiany wrzodziejące często naciekają w głąb oraz na przeciwną stronę spoidła przedniego lub przedniej części kieszonki krtaniowej, czy też na ochrzęstną chrząstki tarczowatej.

Zachodzi korelacja pomiędzy typem zróżnicowania histologicznego raka a jego zachowaniem (biologią). Guzy nadgłośniowe rozwijające się na nagłośni lub fałdach przedsionkowych rozprzestrzeniają się w obrębie piętra nadgłośniowego zanim przejdą przezgłośniowo. Penetrują one poprzez nagłośnię do przestrzeni przednagłośniowej dając przerzuty do układu limfatycznego szyi. Zmiany zlokalizowane bocznie i ku tyłowi w piętrze nadgłośniowym cechuje mniejsza

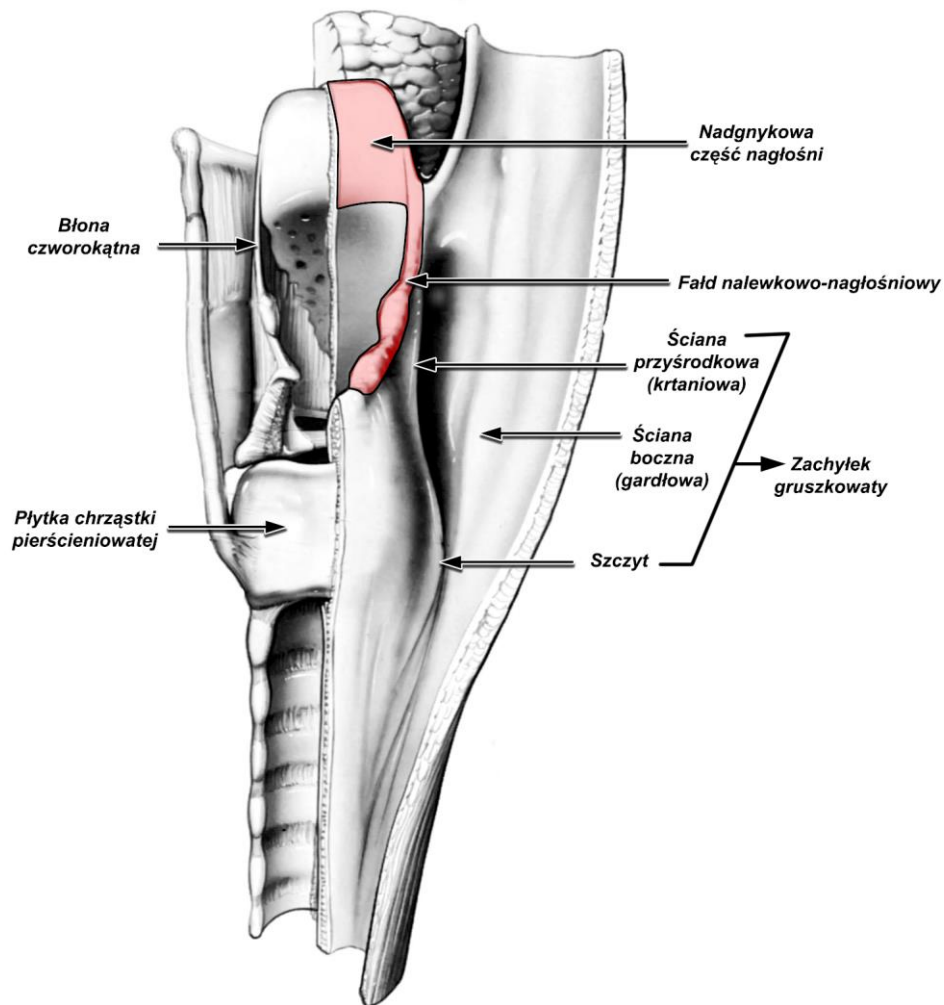
inwazyjność. Guzy nadgłośniowe przekraczają granice tego piętra ku górze na dołki zajęzykowe lub w dół do głośni.

Prognozowany sposób wzrostu guza i jego rozprzestrzeniania się wskazuje na możliwość postępowania chirurgicznego zachowującego funkcje krtani przy jednoczesnej radykalności onkologicznej. Badania anatomiczne wykazały, że około 70% raków nagłośniowych i 50% wszystkich nadgłośniowych zajmuje przestrzeń przednagłośniową. Lokalizacja guza ma istotne znaczenie prognostyczne. W obrębie piętra nadgłośniowego wyróżnia się tzw. lokalizacje brzeżne na fałdzie nalewkowo-nagłośniowym oraz na nadgnykowej części nagłośni.



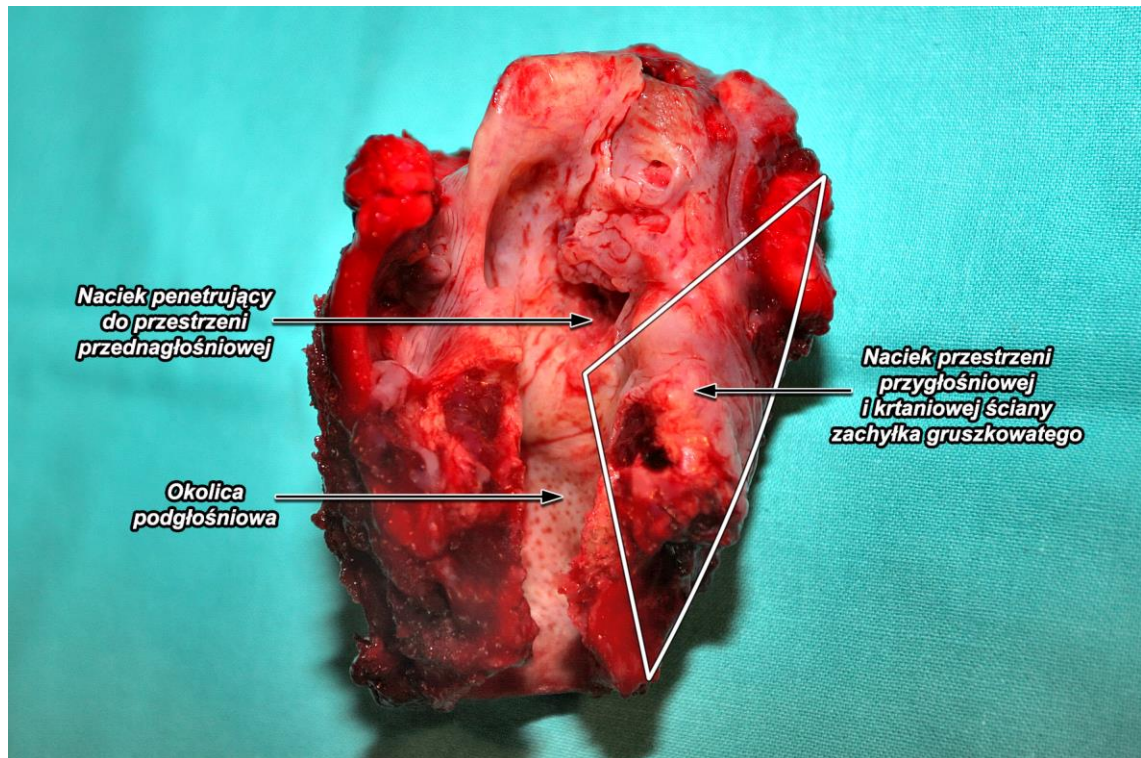
Ryc. 8. Topografia regionu brzeżnego

Górny, wolny brzeg błony czworokątnej z pokrywającą go błoną śluzową tworzą fałd nalewkowo nagłośniowy. Tak więc, fałd nalewkowo-nagłośniowy stanowi anatomiczną granicę rozdzielającą strefę nadgłośni krtani od krtaniowej części gardła tj. zachyłka gruszkowatego. Klinicznie okolica ta nazywana jest regionem brzeżnym.



Ryc. 9. Struktury anatomiczne regionu brzeżnego

Raki rozwijające się w obrębie tego regionu cechuje głębokie naciekanie i rozprzestrzenianie się powierzchowne zachodzące w kierunku zarówno zachyłka gruszkowatego jak i nagłośni. Wcześniej naciekają one przestrzeń przygłośniową i unieruchamiają fałd głosowy w następstwie zajęcia stawu pierścienno-nalewkowego lub mięśnia tarczowo-nalewkowego. Często naciekając podśluzówkowo powodują rozdzięcie określonej okolicy. Zaawansowane zmiany obejmują fałd nagłośniowo-gardłowy i gardło, językową powierzchnię nagłośni, dołki zajęzykowe oraz korzeń języka.



Ryc. 10. Preparat operacyjny krtani

Więzadło gnykowo-nagłośniowe anatomicznie oddziela nadgłośnię krtani od korzenia języka i dzieli nagłośnię na część nadgnykową i podgnykową. Raki rozwijające się na powierzchni podgnykowej naciekają ku przodowi do przestrzeni przednagłośniowej. Raki nadgnykowej części nagłośni charakteryzują się owrzodzeniem i destrukcją chrząstki, są agresywne, naciekając korzeń języka.

3.4. Rak przezgłośniowy, tzw. *transglottic cancer*

Nie jest uwzględniany w żadnej z powszechnie stosowanych klasyfikacji jako odrębna kategoria guza. Guzy te zajmują oprócz kieszonki krtaniowej, nadgłośnię lub głośnię (z zajęciem lub bez zajęcia podgłośni) są klasyfikowane rozmaicie albo jako T2, T3 lub T4 o lokalizacji głośniowej lub nadgłośniowej w zależności od klinicznej oceny miejsca wyjścia, obecności unieruchomienia fałdu głosowego oraz zajęcia rusztowania chrzęstnego krtani. Podział ten jest przyjęty tradycyjnie przez laryngologów, chirurgów raka krtani. Guzy przenikające kieszonkę krtaniową cechują się

wyraźnymi objawami zajęcia przestrzeni przygłośniowej. Pomimo rozległego zajęcia tej przestrzeni, często w badaniu pośrednim i bezpośrednim krtani stwierdza się makroskopowo jedynie małą zmianę błony śluzowej, która stwarza znaczne trudności diagnostyczne. Nowotwory rozwijające się wewnątrzkrtoniowo, a zajmujące przestrzeń przygłośniową mogą także naciekać krtaniową ścianę zachyłka gruszkowatego powodując na niej niewielką zmianę określaną „wierzchołkiem góry lodowej”.

4. Unaczynienie limfatyczne

Układ chłonny krtani stanowi pewną całość, a podział na poszczególne okolice ma znaczenie topograficzne i dydaktyczne. Naczynia limfatyczne tworzące sieć powierzchniową błony śluzowej krtani są delikatniejsze i drobniejsze niż w warstwach głębszych oraz tworzą połączenia pomiędzy poszczególnymi piętrami oraz połowami krtani.

Z krtaniowej powierzchni nagłośni przekraczając jej wolny brzeg przechodzą w sieć naczyń chłonnych językowej powierzchni nagłośni. Z okolicy szypuły nagłośni powierzchniowe naczynia chłonne biegną w dół w kierunku spoidła przedniego.

Z wyjątkiem spoidel przedniego i tylnego brak połączeń limfatycznych pomiędzy środkowym a dolnym piętrzem krtani.

Z głośni chłonka spływa do węzłów chłonnych przedkrtoniowych. Głęboka sieć chłonna łączy się w naczynia zbiorcze. Z części górnej i środkowej nagłośni chłonkę odprowadzają dwa naczynia zbiorcze, natomiast z jej dolnej części pojedyncze naczynie biegnące w kierunku fałdu nalewkowo-nagłośniowego. Ucisk na te naczynia może doprowadzić do zastoju a nawet odwrócenia się kierunku przepływu chłonki, która może w tym wypadku odpływać do kontralateralnych węzłów chłonnych krtani.

Węzeł przedkrtoniowy zazwyczaj występuje pojedynczo. Nazywany jest on również węzłem Delfickim, gdyż od niego mogą zależeć losy chorych cierpiących na nowotwory tarczycy, krtani

i tchawicy. Guzy nowotworowe zlokalizowane w każdym z pięter krtani mogą dawać przerzuty do węzła Delfickiego. Węzeł ten posiada obustronne połączenia z węzłami chłonnymi okołotchawiczymi, nadobojczykowymi, śródpiersiowymi oraz położonymi wzdłuż dolnego odcinka żyły szyjnej wewnętrznej. Z piętra nadgłośni chłonka odpływa do górnych i środkowych węzłów położonych wzdłuż żyły szyjnej wewnętrznej (II i III poziomy). Chłonka z okolicy podgłośniowej spływa natomiast do głębokich węzłów okołotchawicznych, dolnej grupy węzłów szyjnych oraz węzłów przygardłowych i śródpiersiowych.

Stan kliniczno-histopatologiczny węzłów chłonnych szyjnych jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym w raku krtani. Zanim rozpoczęto stosować efektywne leczenie operacyjne

i napromienianiem raka krtani, chorzy, u których występowało zajęcie węzłów chłonnych szyjnych uważani byli za nieuleczalnych. Obecnie mimo ogromnego postępu w terapii raka utrata kontroli nad występowaniem przerzutów do węzłów szyjnych jest głównym powodem niepowodzeń i śmierci chorych na raka krtani.

W raku nadgłośniowego piętra krtani przerzuty do węzłów chłonnych szyi stwierdza się w 30-35% przypadków a czynnikiem zwiększającym ich pojawianie się stanowi zajęcie przestrzeni przednagłośniowej oraz przejście pozakrtaniowe raka (w 69% przypadków). Ogólnie przyjmuje się, że najniższy wskaźnik pojawiania się przerzutów występuje w raku głośni. Lokalizacje podgłośniowa, nadgłośniowa oraz przezgłośniowa cechują się wzrostem częstości występowania przerzutów do węzłów chłonnych.

5. Klasyfikacja raka krtani

Aktualnie obowiązująca klasyfikacja raka krtani opiera się na kryteriach zalecanych przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (UICC) i American Joint Committae on Cancer (AJCC). Klasyfikacja ta została opublikowana w roku 1987.

Podział ten ocenia trzy dane:

- Zaawansowanie miejscowe guza z uwzględnieniem jego lokalizacji (cecha T).

- Stan lokoregionalnych węzłów chłonnych (cecha N).
- Obecność przerzutów w narządach odległych (cecha M).

W obrębie klasyfikacji TNM wyróżnia się dwie zasadnicze podgrupy: kliniczną ustaloną przed rozpoczęciem leczenia (cTNM), oraz pooperacyjną (pTNM) uwzględniającą wyniki oceny histopatologicznej z usuniętego guza krtani i węzłów chłonnych. Niektóre ośrodki uwzględniają jeszcze klasyfikację w przypadkach nawrotowego (rTNM) oraz ustaloną w czasie badania autopsyjnego zmarłego pacjenta (aTNM).

6. Histopatologia

Rak przedinwazyjny (*carcinoma in situ*, *carcinoma praeinvasivum*, *carcinoma intraepitheliale*) oznacza raka ograniczonego do błony śluzowej, ale nieprzekraczający błony podstawnej nabłonka. Rak inwazyjny jest rakiem naciekającym i stwierdzamy jego obecność, gdy nowotwór przekracza błonę podstawną i może dalej się rozprzestrzeniać. Określenie stopnia jego złośliwości histologicznej ustalana jest na podstawie cech dojrzałości jego komórek.

Przyjęto trzystopniowy, zalecany przez WHO podział dla oceny złośliwości raka.

- **Rak wysokodojrzały (G-1)** – o wysokim stopniu zróżnicowania komórek, które w pewnych elementach przypominają komórki prawidłowe. Typowe jest wytwarzanie pereł rogowych, liczba figur podziału jest mała, a układ warstwowy zbliżony do prawidłowego.
- **Rak średniodojrzały (G-2)**. Jest formą przejściową pomiędzy G-1 i G-3. Liczba figur podziału jest znacznie liczniejsza niż w stadium G-1, a układ warstwowy bardziej nieuporządkowany.
- **Rak niskodojrzały (G-3)**. Jest błędnie nazywany przez niektórych autorów rakiem anaplastycznym. Typowy jest całkowicie chaotyczny układ komórek, które są atypowe,

liczba figur podziału komórek jest bardzo duża, komórki wykazują zróżnicowaną i są wielojądrzaste, słabozróżnicowane. Gdy nie można ocenić cechy G przyjęto oznaczenie G-X. Nowotwory złośliwe nienabłonkowe krtani są rzadkie i stanowią do 2-3 promili wg badań Krakowskiej Kliniki ORL.

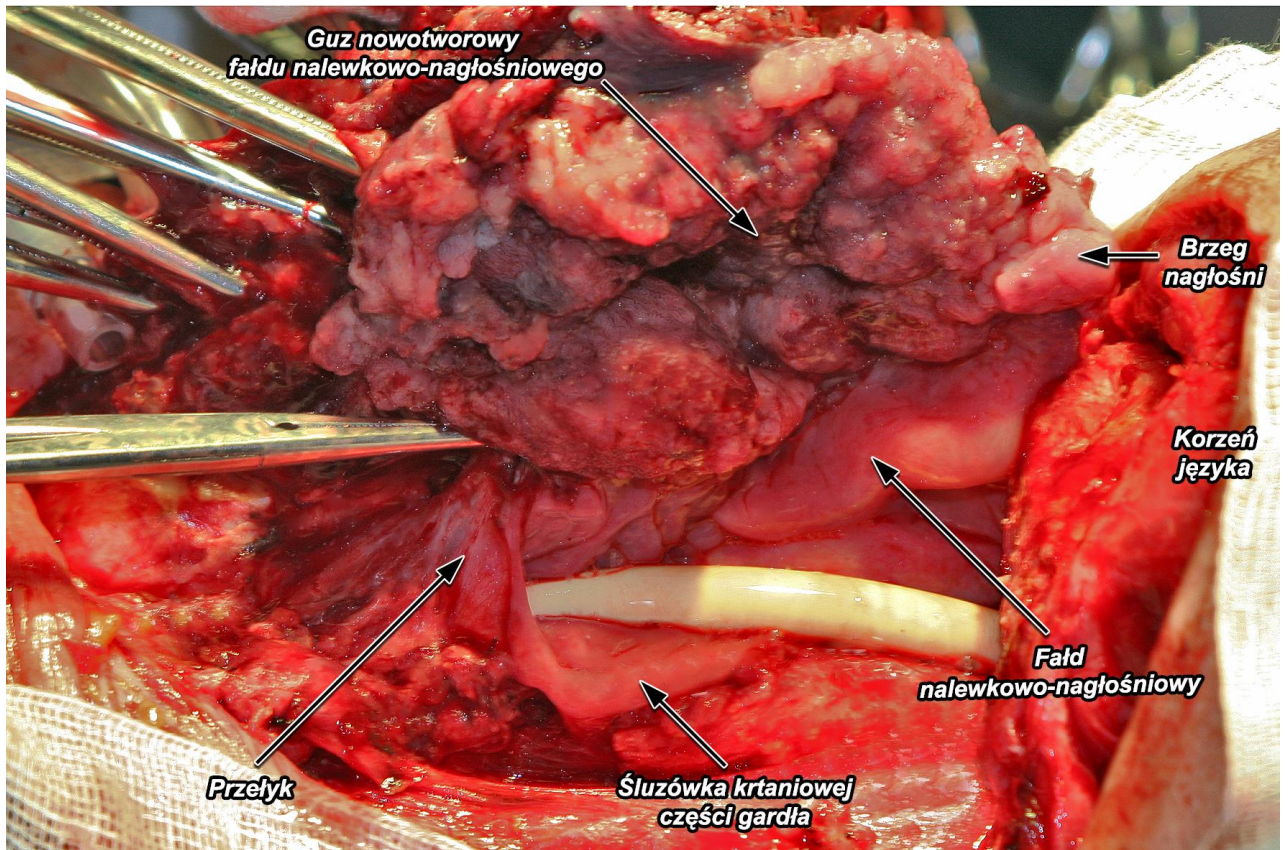
- **Rak brodawkowy płaskonabłonkowy (verrucous carcinoma)**
- **Rak wrzecionowatokomórkowy (spindle cell carcinoma)**
- **Rak rzekomogruzołowy płaskonabłonkowy (adenoid squamous cell carcinoma)**
- **Rak bazaloidalny płaskonabłonkowy (basaloid squamous cell carcinoma)**
- **Rak olbrzymiokomórkowy (giant cell carcinoma)**
- **Rak ze zróżnicowaniem neuroendokrynnym (neuroendocrine carcinoma)**

7. Leczenie

Głównym celem w leczeniu chorych na raka krtani jest uratowanie życia choremu. Zasada ta stanowi priorytet przy wyborze metody terapeutycznej. Zachowanie podstawowych funkcji krtani zawsze było problemem, z którym starali się uporać laryngolodzy stosujący chirurgiczne metody leczenia raka krtani. W tym przypadku zasady postępowania terapeutycznego są zróżnicowane w zależności od lokalizacji guza pierwotnego w obrębie narządu, klinicznego zaawansowania miejscowego jak i stanu węzłów chłonnych szyi.

7.1. Leczenie operacyjne

Całkowite wycięcie krtani często jest jedyną metodą leczenia dającą możliwość uratowania życia choremu. Następstwem tego jest jednak ciężkie kalectwo na skutek utraty wielu ważnych funkcji fizjologicznych tego narządu, a przede wszystkim funkcji fonacyjnej.

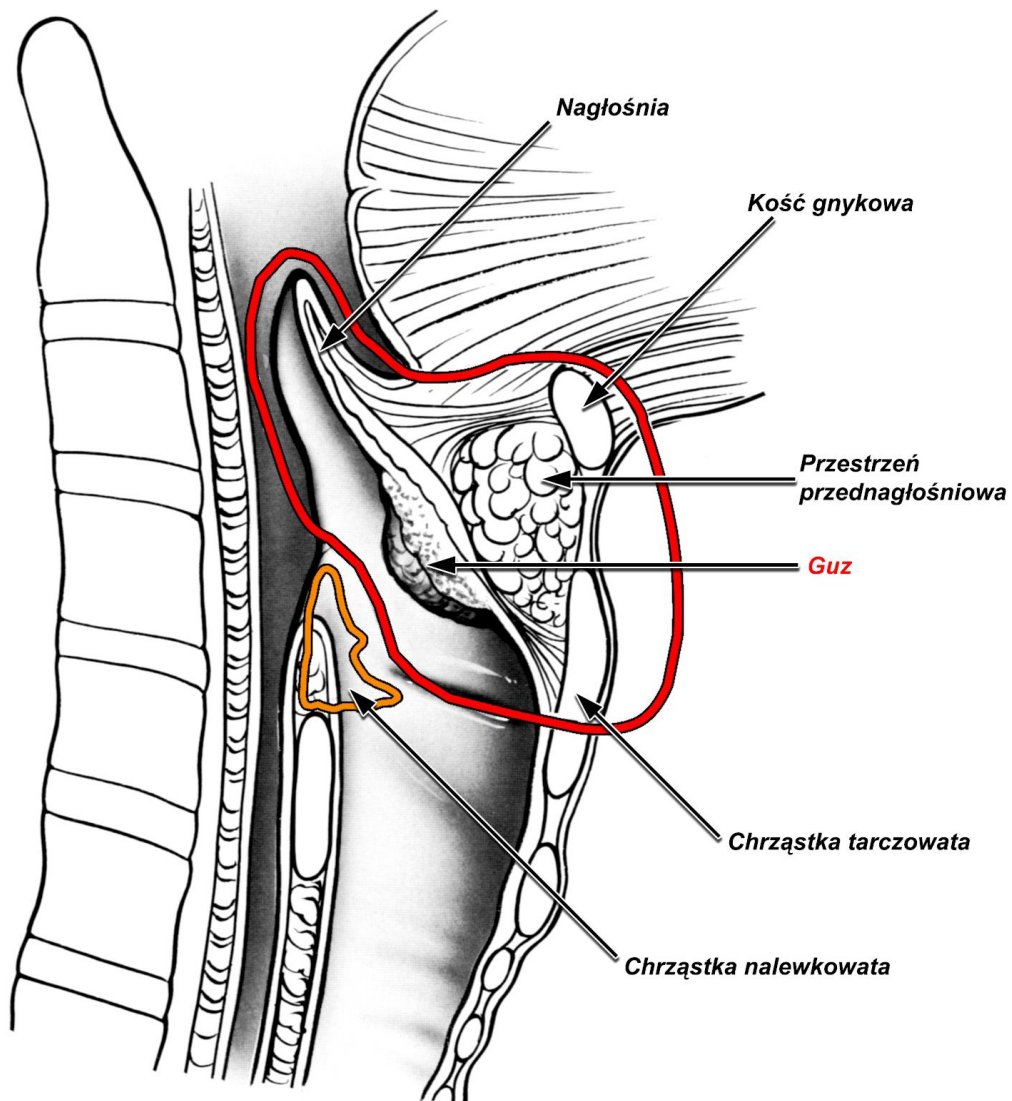


Ryc.11. Preparat operacyjny krtani

Utrata krtani stwarza bardzo często brak możliwości komunikowania się z otoczeniem. Operację całkowitego wycięcia krtani z powodu raka po raz pierwszy wykonał Billroth w roku 1873. Wraz z upływem lat doskonalono technikę całkowitego wycięcia krtani, pozostawał jednak nadal aktualny problem ogromnego kalectwa chorego, który utracił funkcję mowy.

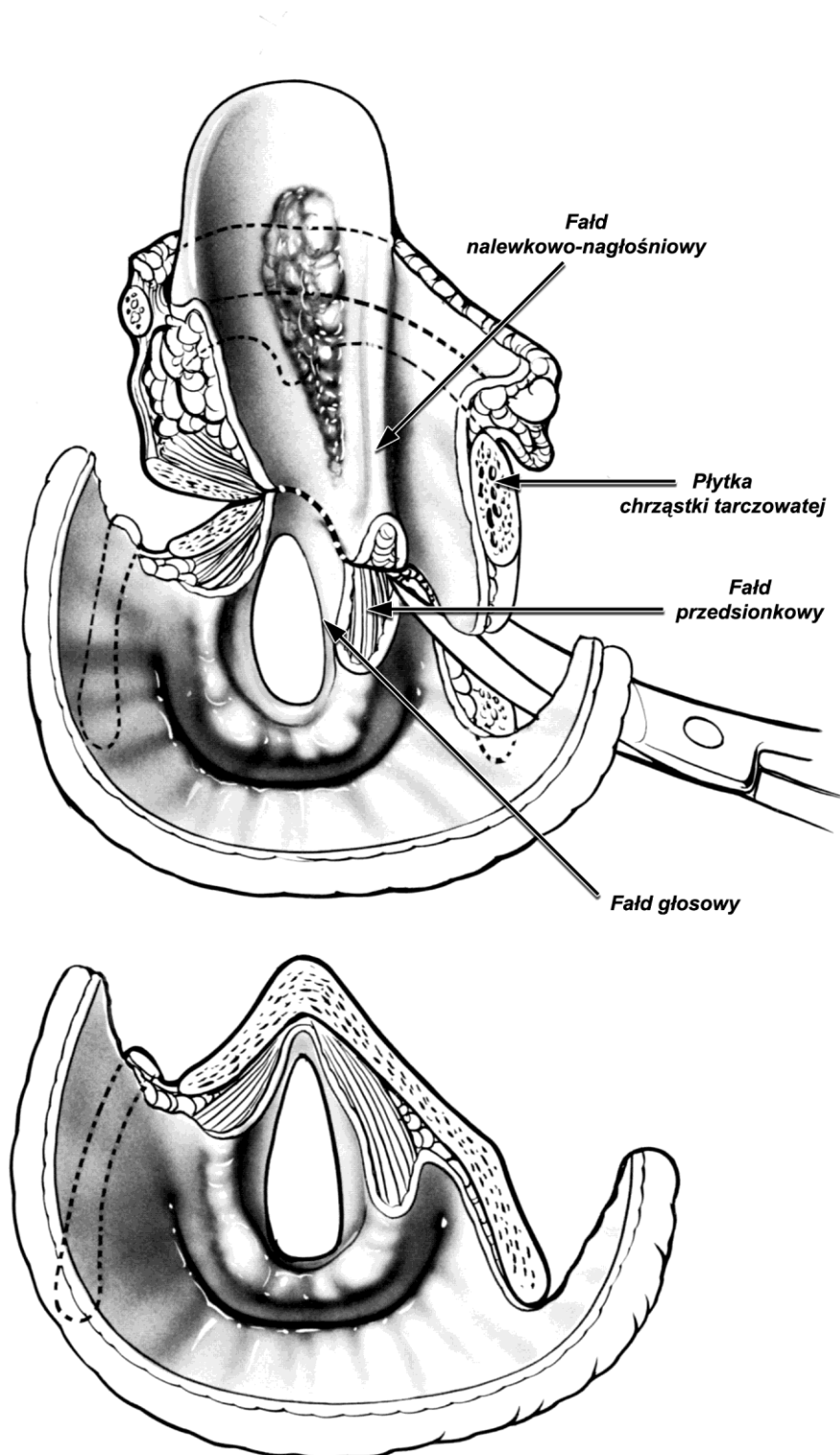
Próby zachowania funkcji krtani miały miejsce od samego początku narodzin chirurgicznego leczenia raka krtani. Niepowodzenia, jakie występowały w pionierskim okresie rozwoju technik częściowego wycięcia krtani były związane z brakiem radykalności operacyjnej i występowaniem ciężkich powikłań infekcyjnych miejscowych w obrębie szyi oraz w dolnych drogach oddechowych. W Polsce prace J. Miodońskiego z 1939 roku, podsumowujące jego osiągnięcia operacyjne, a na świecie prace Leroux-Roberta z 1961 roku omawiające wyniki leczenia ugruntowały ostatecznie poglądy na temat wartości onkologicznej częściowego wycięcia krtani w raku tego narządu. Wyniki badań nauk podstawowych i obserwacja kliniczna były podstawą

tworzenia metodyki operacyjnej częściowego wycięcia krtani z powodu raka lokalizującego się w piętrze nadgłośniowym. Wycięcie raka nagłośni drogą bocznej faryngotomii przeprowadzone przez Trottera w 1913 roku zapoczątkowało powolny rozwój technik nadgłośniowego poziomego wycięcia krtani. Dwuetapową operację horyzontalną opisaną przez Alonso zmodyfikował w 1958 roku Ogura, a rok później udoskonaili ją Som i J. Miodoński. Powstała technika jednoetapowa bez stosowania płatów mięśniowych i skórnych.



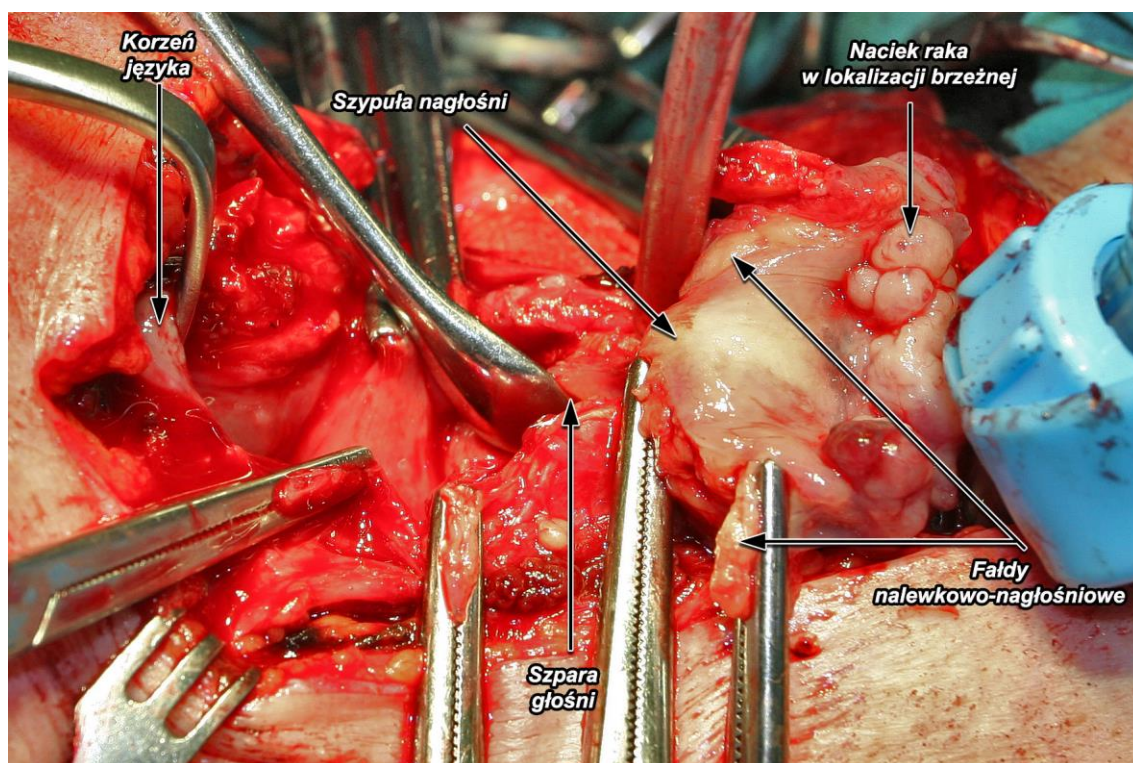
Ryc.12. Zakres resekcji przy operacji horyzontalnej – widok w płaszczyźnie pionowej

Wewnątrz krtani linia cięcia prowadzona jest poniżej fałdów przedsionkowych w kieszonkach krta-
niowych z zachowaniem chrząstek nalewkowatych.



Ryc.13. Zakres resekcji przy operacji horyzontalnej – widok w płaszczyźnie poziomej

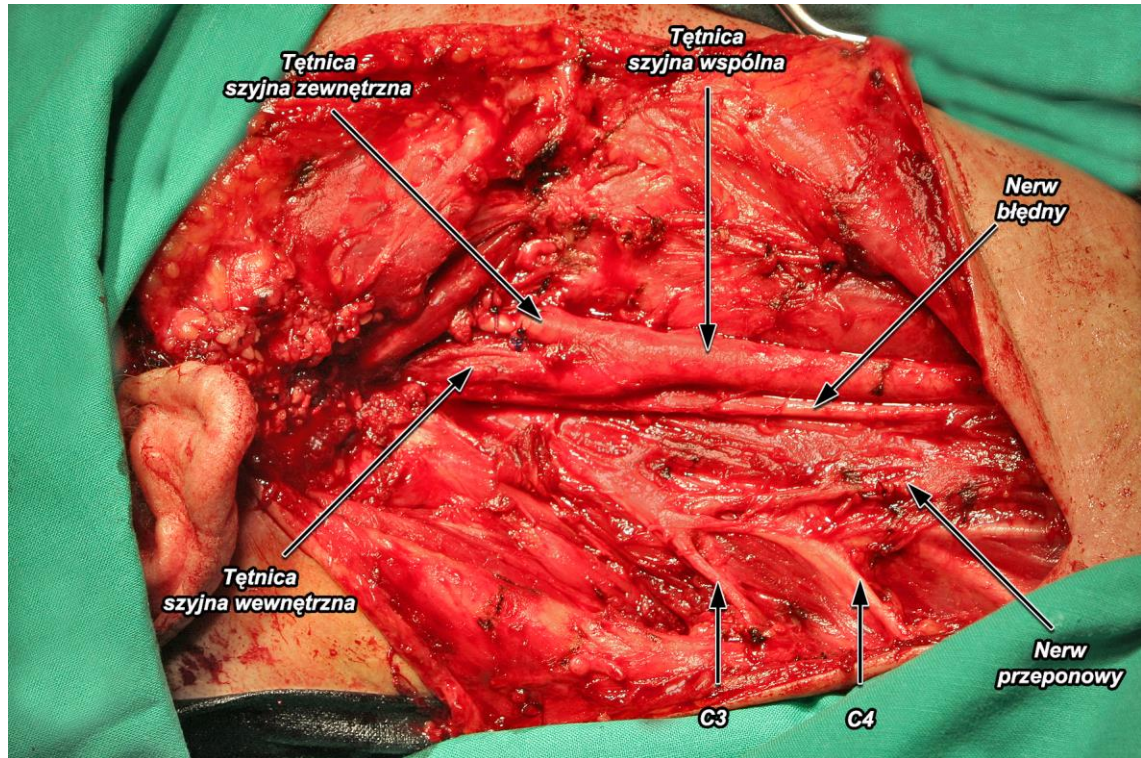
W roku 1960 Ogura opracował technikę rozszerzonego nadgłośniowego poziomego wycięcia krtani. Polega ona na dodatkowym wycięciu korzenia języka, zachyłka gruszkowatego i chrząstki nalewkowatej w zakresie zależnym od lokalizacji guza nowotworowego. W Krakowskiej Klinice Laryngologicznej technikami łączącymi zachowanie funkcji krtani z radykalnością onkologiczną zajmował się Jan Miodoński. Opracował on i zastosował w praktyce operację subtotalnego wycięcia krtani, będącą połączeniem hemilaryngektomii pionowej metodą Gluck-Soerensena i operacji horyzontalnej metodą Alonso. Idee Miodońskiego w leczeniu raka o lokalizacji nadgłośniowo-głośniowej kontynuowali później Sekuła i Olszewski. Technika operacyjna laryngektomii $\frac{3}{4}$ jest nadal z powodzeniem stosowana w Krakowskiej Klinice Laryngologicznej oraz w innych ośrodkach.



Ryc.14. Zdjęcie śródoperacyjne – operacja poziomego nadgłośniowego wycięcia krtani

Obecnie szerzenie się nacieku raka na fałd nalewkowo-nagłośniowy, przyśrodkową ścianę zachyłka gruszkowatego i korzeń języka nie stanowi przeciwwskazania do wykonania operacji horyzontalnej. Przy operacji krtaniowej zawsze jest wykonywana obustronna operacja usunięcia układu

chłonnego szyi (selektywna, radykalna zmodyfikowana lub jednostronna operacja radykalna połączona z drugostronną operacją węzłową określonego typu)



Ryc.15. Zdjęcie śródoperacyjne – radykalna operacja szyjna

7.2. Radioterapia

Współczesna radioterapia wykorzystuje wiele nieustannie rozwijających się metod technicznych, fizycznych i radiobiologicznych. Stanowi ona jedną z podstawowych i skutecznych metod leczenia raka. Z praktycznego punktu widzenia promieniowanie jonizujące dzieli się na elektromagnetyczne fotonowe (X oraz gamma) i cząstkowe (elektrony, neutrony, protony, ciężkie jony). Nowoczesna radioterapia megawoltowa ma wiele zalet w stosunku do napromieniania rentgenowskiego. Głębokość przenikania promieniowania jest większa, wiązka jest ostro odgraniczona w obrębie napromienianej objętości i możliwa jest ochrona sąsiadujących narządów i struktur prawidłowych o krytycznej promieniowrażliwości. Możliwe jest zogniskowanie maksymalnej dawki w obrębie guza z równoczesnym zmniejszeniem ekspozycji tkanek zdrowych. Miejscowe działanie lecznicze napro-

mieniania polega na niszczeniu komórek nowotworowych (ale również i prawidłowych), znajdujących się w całej objętości bloku tkanek. Po absorpcji energii napromieniania przez atomy i cząstki znajdujące się na drodze wiązki dochodzi do zjawiska jonizacji i wzbudzenia z przemieszczeniami energetycznymi i powstaniem zmienionych trwałych cząstek oraz wolnych rodników. Zachodzą również łańcuchowo kolejne reakcje chemiczne z cząsteczkami sąsiednimi. Reakcje wtórne doprowadzają do zmian chemicznych (przerwania wiązań, polimeryzacji i depolimeryzacji), uszkodzeń biochemicznych podczas syntezy DNA i RNA, zmian enzymatycznych i skutków biologicznych. Zaburzone czynności metaboliczne i reprodukcyjne komórek skutkują uszkodzeniami subletalnymi i letalnymi prowadzącymi do śmierci komórki. Nowotwory złośliwe, w tym rak indukują rozrost naczyń krwionośnych podścieliska warunkujących dopływ tlenu i składników odżywczych. Dotyczy to również naczyń limfatycznych występujących w tkankach bezpośrednio sąsiadujących ze zmianą nowotworową. Po leczeniu napromienianiem dochodzi do zahamowania rozwoju krwionośnej sieci naczyniowej i częściowej jej destrukcji. Stopień uszkodzenia komórek wskutek radioterapii jest zależny od rodzaju energii, wielkości całkowitej pochłoniętej dawki promieniowania, wrażliwości komórek napromienianych oraz stężenia tlenu w tkankach i stopnia ich uwodnienia. Metoda leczenia napromienianiem od dawna ma swoje uznane miejsce w radykalnym, skojarzonym i paliatywnym leczeniu raka krtani. W celu poprawienia wyników leczenia stosuje się niekonwencjonalne metody radioterapii oparte na przesłankach radiobiologicznych. Spośród niekonwencjonalnych metod frakcjonowania zyskuje uznanie metoda przyspieszonego hyperfrakcjonowania polegająca na stosowaniu 2-3 frakcji dziennie w skróconym cyklu radioterapii. Celem tych działań jest wykorzystanie różnic w reakcji na napromienianie między reagującym na nie rakiem, a mniej reagującymi tkankami zdrowymi w szybkości naprawy uszkodzeń subletalnych w komórkach. Skrócenie czasu leczenia zmniejsza potencjalną możliwość repopulacji (odtworzenia się) komórek nowotworowych.

Leczenie raka krtani T1 napromienianiem metodą konwencjonalną polega na podaniu najczęściej 66Gy w 33 frakcjach przez okres 45 dni, natomiast przy większym zaawansowaniu raka z guzem charakteryzującym się cechami T2-T4 podawana jest dawka 70-72 Gy w 35-36 frakcjach. Przy leczeniu metodą radioterapii hyperfrakcjonowanej podawana jest przeważnie dawka 76,8 Gy w 64 frakcjach.

Radioterapia paliatywna może być zastosowana w przypadku dyskwalifikacji do leczenia radykalnego ze względu na zaawansowanie raka i stan ogólny chorego. Jej celem jest ustąpienie lub zmniejszenie się poważnych dolegliwości wpływających na jakość życia, związanych z obecnością nieuleczalnego guza nowotworowego. Przy wyborze tej metody leczenia należy dobrać takie parametry radioterapii, aby uzyskać jak największą regresję guza z minimalizacją odczynu popromiennego. Ryzyko późnych powikłań ma mniejsze znaczenie ze względu na krótki spodziewany czas przeżycia. Przykłady frakcjonowania dawki w paliatywnej radioterapii:

- „short”: 20 Gy / 5 frakcji / 1 tydzień (5 dni)
- „skrócony short”: 12-18 Gy / 4 frakcje / 4 dni
- „3-dniówka”: 15-18 Gy / 3 frakcje / 3 dni
- jednorazowo: 8-10 Gy
- schematy dłuższe

Im wyższa jest dawka całkowita, tym lepszy efekt paliatywny. Uzyskanie regresji nowotworu upoważniającej do wdrożenia leczenia radykalnego jest sytuacją rzadką.

7.3. Chemioterapia

Chemioterapia stanowi trzecią metodę leczenia raka za pomocą naturalnych i syntetycznych leków cytostatycznych. Terapia cytostatykami powinna zmierzać do wybiórczego niszczenia tkanki no-

wotworowej przy minimalnym i odwracalnym uszkodzeniu prawidłowych tkanek chorego. Wzrost, naturalny przebieg i podatność na leczenie raka zależy od kinetyki komórkowej. Jej podstawową właściwością jest fazowość cyklu komórkowego. Komórki nowotworowe w odróżnieniu od odnawiających się komórek prawidłowych charakteryzuje niepohamowany wzrost. Przyrost komórek nowotworowych jest większy niż ich ubytek. Chemioterapia nie ma zastosowania w radykalnym leczeniu raka krtani jako samodzielna metoda. Stosowana jest jako element leczenia skojarzonego z innymi metodami (chirurgią i radioterapią) w różnych kombinacjach, bądź jako składowa leczenia paliatywnego.

Z zastosowaniem chemioterapii związane są oczekiwania:

- zmniejszenie ryzyka przerzutów
- wyższego odsetka wyleczeń
- wydłużenia czasu przeżycia
- możliwości uniknięcia okaleczających zabiegów operacyjnych

Chemioterapia indukcyjna raka krtani opiera się na podawaniu Cisplatyny w pierwszym dniu leczenia oraz 5-Fluorouracylu w ciągłym wlewie dożylnym przez okres 5 dni. Cykle chemioterapii indukcyjnej podawane są w odstępach trzy tygodniowych.

Chemioradioterapia polega na dożylnym podawaniu Cisplatyny podczas 1, 22, i 43 dnia trwania radioterapii raka krtani. Pacjenci, którzy otrzymywali jednocześnie radioterapię i chemioterapię mają znacząco wyższy odsetek wyleczeń miejscowych niż chorzy leczeni samym napromienianiem, czy też napromienianiem poprzedzonym chemioterapią indukcyjną.

7.4. Terapia celowana z wykorzystaniem czynników biologicznych

Czynniki stosowane w tej metodzie mają większą wybiórczość w stosunku do komórek nowotworu, a tym samym mniejszą toksyczność, jednak ich aktywność w monoterapii jest ograniczona. Ich

ukierunkowane działanie polega na hamowaniu proliferacji (wpływ na receptor czynnika wzrostu nabłonka – EGFR), nasilenie apoptozy (wpływ na syntezę białka p53) i hamowanie angiogenezy (działanie na czynniki wzrostu śródbłonka naczyniowego – VEGC, zwłaszcza – VEGFA). Coraz szersze zastosowanie znajduje tutaj Cetuximab będący białkiem monoklonalnym, skierowanym przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu. Jednym z celów jego działania jest zahamowanie naprawy komórek nowotworowych uszkodzonych po wpływie chemioterapii i radioterapii oraz zahamowanie naciekania i tworzenia przerzutów.

7.5. Wybór metody leczenia

W niezaawansowanym raku krtani (I oraz II stopień zaawansowania klinicznego) standardem jest leczenie chirurgiczne lub radioterapia. Są to metody konkurujące ze sobą w tej sytuacji klinicznej. Przy podejmowaniu decyzji, co do wyboru metody należy uwzględnić wiele czynników dotyczących chorego i jego choroby. W zaawansowanym raku krtani (przy szansie wyleczenia poniżej 70%) standardem jest leczenie skojarzone (operacyjne i radioterapia) z wysoką skutecznością za cenę okaleczenia. Leczenie oparte na radioterapii daje szansę zaoszczędzenia narządu, najlepsze wyniki osiąga się przy współpracy zespołowej. Radioterapia przedoperacyjna daje więcej powikłań pooperacyjnych. Operowanie tkanek zmienionych przez odczyn popromienny stwarza dużo większe trudności techniczne, jak również powstają gorsze warunki dla jednoczesnej rekonstrukcji chirurgicznej. Planowanie radioterapii odbywa się bez wiedzy o szeregu negatywnych czynnikach prognostycznych wynikających z badania histopatologicznego.

Korzyści z radioterapii:

- możliwość leczenia dużego obszaru zagrożonego rakiem
- możliwość leczenia jednoczesnego wielu osobnych ognisk

- skuteczność ratującego chirurgicznego leczenia nawrotów raka jest większa niż leczenia napromienianiem nawrotów po leczeniu operacyjnym
- brak defektu związanego z ubytkiem masy tkankowej.

Korzyści z leczenia chirurgicznego w porównaniu do radioterapii:

- uraz dotyczy mniejszego obszaru tkanek
- leczenie jest krótsze
- brak odczynów popromiennych
- dostarczenie materiału tkankowego do badań
- brak działania kancerogennego

Jakość wykonania zabiegu chirurgicznego skojarzona z jakością oceny histopatologicznej wpływa na efekt radioterapii pooperacyjnej i określa skuteczność całego leczenia skojarzonego. Umiejętności i doświadczenie chirurga są najważniejszym czynnikiem prognostycznym.

8. Objawy

Chorzy z lokalizacją brzezną zgłaszali się wcześniej do laryngologa oraz łatwiej było ustalić ostateczne rozpoznanie. Wśród dolegliwości chorzy najczęściej zgłaszali wystąpienie bólu promieniującego do ucha lub przy połykaniu (65% badanych), dyskomfort w gardle (49%), trudności w połykaniu pokarmów twardych (15%), zmianę barwy głosu (31%). Chorzy z lokalizacją raka w nadgłośniowym piętrze krtani, ale poza lokalizacją brzezną najczęściej zgłaszali poczucie dyskomfortu w gardle (81%), zmianę barwy głosu (51%), bóle promieniujące do ucha lub przy połykaniu (31%), trudności w połykaniu (12%), obecność „guza na szyi” (3%).

Tabela I
Najczęściej występujące objawy

Objawy	Ból promieniujący do ucha	Dyskomfort w gardle	Trudności w połykaniu	Zmiana barwy głosu
Region brzeżny	65%	49%	15%	31%
Nadgłośnia	31%	81%	12%	51%

9. Omówienie i dyskusja

Wnętrze krtani jest pokryte nabłonkiem wielowarstwowym płaskim i migawkowym. Wraz z wiekiem chorego oraz w zależności od narażenia pacjenta na czynniki drażniące w krtani pojawiają się wyspy nabłonka wielowarstwowego płaskiego. W kwalifikacji chorych z rakiem krtani o lokalizacji nadgłośniowej do leczenia operacyjnego – częściowego wycięcia krtani najistotniejszymi kryteriami są dokładna ocena lokalizacji guza, zaawansowanie miejscowe, złośliwość histologiczna i ocena ogólna chorego celem ustalenia zasad postępowania anestezyjologicznego i terapeutycznego (operacyjnego). W Klinice Krakowskiej zasadą jest, że niezależnie od przeprowadzonych przedoperacyjnych badań dodatkowych, końcowa decyzja o wykonaniu operacji częściowego usunięcia krtani należy do operatora, który ją podejmuje podczas ostatecznej oceny śródoperacyjnej. O tym postępowaniu chory jest informowany z pewnym wyprzedzeniem przed zabiegiem operacyjnym, aby mógł podjąć decyzję o zgodzie lub jej braku na taki rodzaj częściowego lub ewentualnie całkowitego wycięcia krtani. W przypadku pojawienia się dużych wątpliwości dotyczących kwalifikacji chorego do operacji częściowego wycięcia krtani, chory jest poinformowany o tym fakcie przed zabiegiem chirurgicznym, a w jej trakcie podejmowana jest decyzja o całkowitym wycięciu krtani.

Radioterapia jest uważana za metodę konkurencyjną w stosunku do operacji częściowego wycięcia krtani zarówno pod względem wyników onkologicznych jak i czynnościowych.

Znamienny wpływ na wyniki leczenia ma stopień zaawansowania klinicznego raka (I i II) oraz jego lokalizacja w piętrze nadgłośni. O ile wpływ stopnia zaawansowania klinicznego został udowodniony o tyle wpływ lokalizacji i zajęcia pewnych struktur nadgłośni nadal nie jest dowiedzony wynikami leczenia operacyjnego, jak i leczenia energią promienistą.

Udowodniono, że przejście guza przy jego lokalizacji nadgłośniowej do przestrzeni przednagłośniowej jest złe prognostycznie. Lokalizacja zmiany nowotworowej u chorego w obszarze brzeżnym piętra nadgłośni ma istotne znaczenie na dalszy los chorego.

Pooperacyjna radioterapia winna być zastosowana u chorych, u których stwierdzono przerzuty w usuniętych węzłach chłonnych, a także w przypadkach potwierdzonego braku bezpiecznego marginesu operacyjnego.

W obrębie piętra nadgłośni przejście guza nie tylko do przestrzeni przednagłośniowej, ale i na nalewkę pogarsza rokowanie. W sumie można uznać, że leczenie chirurgiczne przy lokalizacji raka w piętrze nadgłośni jest skuteczne w sensie bezpieczeństwa onkologicznego. Tzw. lokalizacja brzeżna umożliwia łatwe przejście nacieku nowotworowego przez ciągłość do zachyłka gruszkowatego. Ta lokalizacja zdecydowanie obniża wartości przeżycia 5 letniego. Ocena biologii guza tak umiejscowionego może być bardzo pomocna w wytłumaczeniu gorszych wyników leczenia chirurgicznego.

Złe rokowanie wynikające tylko z progresji procesu nowotworowego do zachyłka gruszkowatego jest typowe zarówno dla wyników leczenia chirurgicznego drogą operacji częściowego jak i całkowitego wycięcia krtani. Jeśli spełnione są onkologiczne warunki radykalności zabiegu

a umożliwiające wykonanie częściowego usunięcia krtani, to obecność objęcia zmianą nowotworową przyśrodkowej części (krtaniowej) zachyłka gruszkowatego nie stanowi przeciwwskazania do tego typu operacji!

Rak pierwotnie rozwijający się w piętrze nadgłośniowym w swym znacznym odsetku wykazuje lokalizację w strefie brzeżnej. Session i Ogura zaproponowali wyodrębnianie tych raków krtani uważając, że wykazują one pewne różnice w swej biologii w porównaniu do biologii nowotworu obejmującego inne struktury piętra nadgłośniowego krtani. Autorzy ci uważają, że istnieje predylekcja tak zlokalizowanych guzów do szybkiego naciekania nasady języka, krtaniowej części gardła, częste tworzenie przerzutów do węzłów chłonnych szyi, natomiast rzadziej zajęcie przestrzeni przednagłośniowej krtani.

Raki tej okolicy swoją biologią przypominają bardziej raki o pierwotnej lokalizacji w krtaniowej części gardła. Realnym wnioskiem praktycznym ważnym dla operatora jest świadomość większej agresywności zmiany i rozległości w wycinaniu guza pierwotnego krtani oraz zawsze koniecznego przeprowadzenia operacji węzłowej na szyi w poziomach od 1 do 6.