

Tumori epifarinksa

seminarski rad

Autor:
dr Zoran Dukić

Mentor:
Ass. dr Rajko Jović

Univerzitet u Novom Sadu
Medicinski fakultet
Klinika za bolesti uva, grla i nosa

Benigni tumori

Od benignih tumora u epifarinksu se javljaju fibrom, hordom, hondrom, aberirajući mešani tumor, papilom, cista i teratom.

Juvenilni angiofibrom

Polazi iz široke ploče cartilago fibrobasilaris u epifarinksu. Često recidivira iz ostatka u području te ploče. Nastaje uglavnom kod muške dece, pre puberteta, mada su opisani i slučajevi nastanka kod devojčica. Kod te dece sekundarne polne karakteristike obično nisu ili su slabije razvijene što je davalo osnovu za pokušaj terapijom muškim polnim hormonima.

Tumor pokazuje tendenciju stalnog rasta, ali ne infiltrira tkivo. Svojim ekspanzivnim rastom vrši pritisak na okolne strukture prodirući tako prema orbiti, nos, paranazalnim sinusima i endokranijumu. Prodor prema endokranijumu predstavlja kontraindikaciju za hiruršku terapiju. tada je moguća samo palijativna terapija zračenjem, koja izaziva fibrozu i retrakciju tumora. Česta su spontana krvarenja, a posebno obilno može biti krvarenje pri biopsiji. Pošto se tumor sastoji od užih ili širih vaskularnih prostora krvarenje je važan simptom u anamnezi, a posebno pri planiranju hirurškog zahvata. Tumoru koji je smešten samo u epifarinksu pristupa se kroz nepce po Wilsonu, a ako se isti proširio u nos i sinuse pristupa se lateralnom rinotomijom po Moureu, sobzirom da taj pristup omogućava široku eksploraciju ovih područja. Nužna je radikalnost pri operativnom zahvatu, a posebno odstranjenje ploče iz koje tumor potiče, jer su u protivnom recidivi veoma česti. prednja i zadnja tamponada nosa i epifarinksa ostaju 8-10 dana i labave se postepeno zbog mogućnosti krvarenja.

Hordom

Nastaje iz ostataka horde dorzalis. Po lokalizaciji hordome delimo na kranijalne, cervikalne i sakrokocigealne. Prve dev lokalizacije se manifestuju između 10. i 20. godine, dok se treća uglavnom javlja nakon 40. godine. Tumor se sastoji iz širokih vakuolizovanih ćelija uklopljenih u mukoidnu stromu, te se pri ekstirpaciji stiče utisak želatina. Simptomi se javljaju kao posledica kompresije na mozak, kičmenu moždinu ili kranijalne nerve. Zbog sporog i ekspanzivnog rasta tumora simptomi imaju hroničan karakter. Tumor je benignog karaktera, međutim zbog lokalizacije često nije moguće postići zadovoljavajuću radikalnost, te se relativno često javljaju recidivi, koji takođe imaju protrahiran, hroničan tok. U slučaju njihovog javljanja kao palijativna terapija može se primeniti zračenje.

Hondrom

Najčešće potiče iz predela torusa tubariusi i čvrste je konzistencije, polipoznog izgleda. Javlja se kod mlađih osoba, a kod starijih može maligno alterisati u hondrosarkom.

Aberirajući mešani tumor

Ima sve karakteristike mešanog tumora pljuvačnih žlezda.

Ciste

U području epifarinksa mogu biti medijalne i lateralne. Medijalna nastaje iz ostataka Rathkeove vreće iz koje može nastati i kraniofaringeom. Ovde se može naći i ekstraselarno tkivo hipofize, a može nastati i hromofobi adenom. Lateralne ciste su rezultat branhiogenog aparata i zahvataju lateralni i zadnji deo epifarinksa. Mogu biti epidermoidne, ako se zid ciste sastoji samo od epidermisa, a ako su pristutna i adneksa kože (dlake, žlezde) nazivamo ih dermoidnim cistama. Teratomi sadrže tkiva ekto-, mezo- i endodermalnog porekla.

Najbolji je operativni pristup kroz nepce po wilsonu, a ako se cista ne može u celosti odstraniti vrši se njena marsupijalizacija.

Maligni tumori

Maligni tumori epifarinksa se prema podeli UICC (Union Internationale Centre de Cancer) iz 1982. dele na sledeće grupe:

- 1. maligni tumori epitelnog porekla**
nazofarinkсни karcinom (NPC), adenokarcinom, adenoidni cistični karcinom
- 2. maligni tumori mekih tkiva**
fibrosarkom, rabdomiosarkom
- 3. maligni tumori kosti i hrskavice**
hondrosarkom, osteosarkom
- 4. maligni tumori limfnog i hematopoetskog tkiva**
razni tipovi malignih limfoma
- 5. mešoviti maligni tumori**
maligni melanom, hordom, kraniofaringeom

Rast i način širenja malignih epitelnih tumora epifarinksa

Tumor izrasta iz sluznice epifarinksa i javlja se u tri forme: vegetantnoj, ulceroznoj i infiltrativnoj. Preko 80% tumora je jednostrano sa podjednakom učestalošću obe strane. Najviše ih je u farinksnom recesusu (fossa Rosenmülleri) i u ušću Eustahijeve tube. Tumori su češće na zadnje-gornjem zidu, ređe na lateralnim zidovima, a izuzetno na prednjem.

Nazofaringealni karcinom (NPC) ima izražene invazivne i metastatske osobine. Tumor raste lokalno šireći se i infiltrirajući okolne organe; nos, sinuse, orbitu, Eustahijevu tubu, orofarinks, parotidnu žlezdu a katkad zahvata i intrakranijumske strukture. Regionalno širenje tumora limfnim putem je naročito često; najčešće su zahvaćeni retrofaringealni limfni nodusi kao i gornji i zadnji cervikalni nodusi. hematogene metastaze se viđaju u kostima, jetri i plućima.

Kliničko-patološka korelacija

Liang opisuje se dva stadijuma u kliničkoj slici NPC. Prvi je "stadijum površne iritacije" ili "tihi stadijum", kada su prisutni samo simptomi iritacije. Posle nekoliko nedelja sledi drugi stadijum koji se javlja zbog masivne lezije. Simptomi su zbog prisustva tumora a javljaju se u smislu opstrukcije, lezije okolnih struktura prodorom tumora prema njima, kao i pojavom metastaza na vratu.

Tumor se može širiti u sledeća tri odeljka parafarinksa:

1. **pretiloidna loža** - ovuda je omogućeno širenje tumora i zahvatanje baze lobanje, foramen ovale, foramen spinosum i velikih krila sfenoida kao i žlezdanih struktura koje se nalaze u susjedstvu; parotidne i submandibularne.
2. **retrotiloidna loža** - nastaje invazija sledećih struktura: vagina karotika sa svojim sadržajem, zadnja četiri kranijalna nerva, simpatički lanac i limfonodusi.
3. **retrofaringealna loža** - zahvatanjem ovog prostora moguća je invazija u lateralne delove atlasa.

Bogata limfna mreža nazofarinksa (NP) je odgovorna za često zahvatanje nodusa tumorom. Ono može biti bilateralno i ne samo u slučaju lezija srednje linije, zbog bogatstva limfatičkih anastomoza. Lederman je u slučaju 150 metastaza opisao sledeći raspored:

- jugulodigastrični nodus 70%
- gornji duboki cervikalni nodus 66%
- jugulomohioidni nodus 34%
- spinalni akcesorni nodus 28%
- donji cervikalni nodus 20%

Limfna drenaža krova i zadnjeg zida NP odvija se uglavnom u limfne noduse koji leže pored farinksa u blizini foramena jugulare. Metastaze u ovaj čvor mogu pritisnuti četiri zadnja kranijalna nerva i vratno simpatičko stablo. Kao posledica ovoga javlja se sindrom foramena jugulare; paraliza trapezijusa, SCM, mišića mekog nepca i farinksa, kao i rekurensa.

Limfatici lateralnog zida dreniraju se pretežno u retrofarinksne noduse a ređe u submandibularne, ispred i iza ugla mandibule i duboke noduse duž v. jugularis interne. Pošto većina karcinoma izrasta na zadnjegornjem i lateralnom zidu, metastaze u prednjem trouglu vrata se retko viđaju.

Lokalizacija neoplazme u fossi Rosenmülleri daje karakteristične simptome srednjeg uva. Ova "tubarna okluzija" kombinovana sa simptomima nazofarinksa daje ranu kliničku sliku NPC. Po Ledermanu 55% pacijenata sa NPC ima simptomatologiju zapušnosti tube ili nosa.

Geografska distribucija NPC

U zapadnom svetu NPC se javlja 0,6 na 100.000 stanovnika. Od svih tumora glave i vrata 2% čini NPC. Epidemiološkim izučavanjem ove vrste bolesnika utvrđeno je da se uglavnom radi o pušačima i alkoholičarima.

Oko Mediterana i u severnoj i istočnoj Africi NPC čini 7% svih kancera. U velikom delu jugoistočne Azije NPC predstavlja najčešći solidni tumor. U ovom delu sveta NPC predstavlja 20% svih kancera muškaraca.

Postoje tri nivoa incidence NPC u svetu:

- *najviša* - u južnim provincijama Kine, Malezija, Vijetnam, Tajland, Indonezija, Filipini, Eskimi na Aljasci i Grenlandu (!) ona iznosi 98/100.000/godišnje u populaciji muškaraca 45-50 godina
- *srednja* - u zemljama Mediterana i širem području severne i istočne Afrike iznosi 1,5-9/100.000/godišnje
- *niska* - u ostalom svetu (Evropa i SAD) iznosi 0,1-0,2/100.000/godišnje.

Histologija karcinoma nazofarinksa

Klasifikacija NPC prema WHO

1. keratinišući (SCC) - pokazuje evidentnu skvamoznu diferencijaciju. Postoje tri stepena diferencijacije
 - a) dobro,
 - b) srednje i
 - c) slabo diferentovani.
2. nekeratinišući karcinom - bez evidentne skvamozne diferencijacije.
3. nediferentovani karcinom (UCNT) - tumor ima sincicijalni izgled, ćelijske granice nisu jasne, jedra su vezikularna, jedarca naglašena. Ova vrsta tumora je nazvana limfoepiteliom od mnogih evropskih i američkih autora, međutim danas se ovaj naziv retko upotrebljava, jer je utvrđeno da limfoidni elementi nisu neoplastički.

Simptomi

Zbog anatomskih specifičnosti simptomi i znaci bolesti ne javljaju se rano, nego tek kada bolest zahvati okolne organe; uvo, nos, oko, živce, mozak, krvne sudove i limfonoduse.

Najčešći simptom NPC prema Paparelli je jednostrana zapašenost nosa i rinolalija. Potom se javlja gubitak sluha, punoća i zujanje u ušima, serozni otitis media. Moguće je da bolest u početku imitira sliku akutnog sinusitisa, a potom slede pomeranje mekog nepca i trizmus. Takođe mogu nastati parestezije ili hipestezije u licu, epistaksa ili krvarenje na usta. Čak u 50 % prema istom autoru prvi znak bolesti je pojava mase na vratu, posebno visoko, ispod SCM mišića.

Tok i tipovi bolesti

Klinički tok bolesti varira vrlo široko, zavisno od dužine trajanja, načina lečenja i ono što je u novije vreme poznato od aktivnosti Epstein-Barr virusa, koji se smatra glavnim etiološkim faktorom u nastanku UCNT. Prema Hou bez ikakve terapije, odnosno sa neadekvatnom terapijom pacijenti žive od nekoliko meseci do 13 godina.

Biološko ponašanje tumora određuje klinički tip bolesti, koji može biti:

1. *metastatski*
2. *invazivni i*
3. *kombinovani*

Metastatski tip se javlja u **33%** slučajeva. Karakteriše ga pojava metastaza u regionalne vratne limfne čvorove i to prvo gornje a zatim donje ili istovremeno, dok se primarni tumor ne širi lokalno, tj. ostaje ograničen na NP. Kasnije se tumor širi u udaljene organe. Najčešće sedište udaljenih metastaza su skelet, naročito kičmeni stub, jetra, pluća i koža. Mozak nije mesto metastaziranja, njega češće zahvata primarni tumor.

Invazivni tip čini **8%** svih slučajeva. Karakteriše ga ekstenzivno lokalno razaranje, dok su regionalne metastaze neznatne ili ostaju neotkrivene do smrti bolesnika.

Kombinovani tip je najčešći i javlja se u **59%** slučajeva. Karakteriše se pojavom cervikalnih regionalnih metastaza i direktnim širenjem tumora.

Kliničke klasifikacije

Ovakve klasifikacije su bitne za upoređivanje rezultata lečenja. Primenjuje se TNM klasifikacija Američkog udruženja za rak.

Tis - Ca in situ

T₁ - tumor jednog zida ili nevidljiv

T₂ - tumor gornjeg i lateralnog zida (dva zida)

T₃ - tumor zahvata nos, orofarinks, pterigoidnu regiju (širi se izvan organa)

T₄ - tumor se proširio na bazu lobanje i daje neurološke ispade.

N_x - nodusi se ne mogu dokazati

No - nema klinički pozitivnih nodusa

N₁ - pojedinačni, pozitivni klinički homolateralni nodusi do 3 cm

N₂ - nodusi 3-6 cm, pojedinačni ili multipli

N₃ - masivni homo-, bi- ili kontralateralni nodusi preko 6 cm.

Mo - nema udaljenih metastaza

M₁ - postoje udaljene metastaze.

Klinički stadijumi po Hou se dele na sledeće:

I - T₁NoMo

II - T₂N₁Mo

III - T₃ ili N₂M₀

IV - bilo koji T uz N₃

V - M₁ ili pojava klinički pozitivnih limfonodusa ispod nivoa klavikule

Dijagnoza NPC

1. anamneza
2. klinički pregled
 - a. epifaringskopija indirektno ili pomoću katetera
 - b. digitalni pregled
 - c. fiberepifaringoskopija
 - d. pri pregledu se uzima biopsija tumora pod kontrolom oka sa dve ivice
 - e. detaljna palpacija vrata
 - f. pregled susednih struktura (orbite i kranijalnih nerava)
 - g. opšte stanje bolesnika
3. radiografske pretrage
 - a. metode klasične radiologije - standardne projekcije i tomografija
 - b. CT
 - c. NMR

Terapija NPC

Pacijent se prikazuje konzilijumu za ORL lokalizacije potpuno ispitan sa postavljenom dijagnozom. U tu svrhu potrebno je učiniti tačan status nazofarinksa sa TNM klasifikacijom. Ovo podrazumeva indirektan pregled nazofarinksa, celokupan ORL pregled sa posebnim osvrtom na pregled vrata. Klinički status se dopunjuje opštim pregledom radi utvrđivanja eventualno proširene bolesti, odnosno utvrđivanje stadijuma bolesti. Precizan status podrazumeva određivanje lokalizacije tumora, njegove lokalne proširenosti, izgleda i načina rasta (osobine T), a potom: prisustvo, konzistenciju i veličinu limfnih čvorova na vratu (N). U slučaju prisustva limfnih čvorova ispod klavikule isti se smatraju metastazama (M).

Obavezno je načiniti radiografski pregled nazofarinksa klasičan ili još bolje CT, radiogram grudnog koša radi eventualnog prisustva metastaza.

Jedna od najbitnijih osobina tumora pri donošenju odluke o načinu lečenja je precizna patohistološka dijagnoza.

Ovim parametrima su u zadnje vreme dodati i anti-EBV profil, kao i HLA tip, koji se određuju iz krvi.

Kompletno hirurško odstranjenje tumora je nemoguće zbog anatomske regije i njene lokalizacije, koja ne dozvoljava regionalnu blok-resekciju maligniteta. Postoje međutim indikacije za hiruršku terapiju, a one su ograničene na mali procenat slučajeva koji imaju rekurentne noduse posle pune doze iradijacije. Intervencija se kada nodusi zaostaju i nakon 6 nedelja posle zračenja i to u vidu proširene blok-disekcije vrata.

U ovom momentu se terapija NPC svodi na radioterapiju. Potrebna je visokodozna megavoltažna iradijacija sa pažljivom tehnikom primene. Ukoliko je lezija

mala i nema čvorova na vratu približno 50% slučajeva se može izlečiti. Koriste se gama zraci radioaktivnog kobalta Co^{60} (TCT) i ubrzani elektroni (ciklotron-betatron i linearni akcelerator). Primarni tumor i regionalni nodusi na vratu tretiraju se uobičajeno sa dve bočne strane dozom od 65-70 Gy.

Ukoliko postoje lokalni recidivi primenjuje se brahiterapija. Recidivi u limfonodusima se tretiraju hirurški.

Hemioterapija