

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η φωνή στον καρκίνο του πνεύμονος

Νικόλαος Μπαλταγιάννης¹, Παύλος Σαρώφ²

¹Θωρακοχειρουργική Κλινική και ²ΩΡΛ Κλινική, Ε.Α.Ν.Π. «Μεταξά»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φωνή είναι ο καθρέπτης, η αντανάκλαση καλής υγείας και ευημερίας. Ωστόσο, συχνά η σημασία της παραμελείται στους καρκινοπαθείς ασθενείς όταν η νόσος επηρεάζει άμεσα τις φωνητικές ιδιότητες με αποτέλεσμα να υποφέρουν από ψυχοσωματικές και συναισθηματικές διαταραχές. Μεταβολές της έντασης και της ποιότητας της φωνής συνιστούν αναπηρία άλλοτε άλλου βαθμού. Η δυσφωνία απενεργοποιεί και περιχαρακώνει πολλούς ασθενείς που χρησιμοποιούν τη φωνή τους ως επαγγελματικό εφόδιο, τραγουδιστές, δασκάλους, γιατρούς, δικηγόρους, ιεροψάλτες και άλλους. Ο αντίκτυπος της δυσφωνίας στην ποιότητα ζωής συνιστά ουσιαστικό εμπόδιο κοινωνικής επανένταξης. Ο καρκίνος του πνεύμονος επηρεάζει τις φωνητικές δυνατότητες των ασθενών όταν διηθεί το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο ή όταν μειώνει την αναπνευστική λειτουργία. Η μεσοθωρακοσκόπηση σπάνια μπορεί να ευθύνεται για τη πάρεση των φωνητικών χορδών. Η χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του πνεύμονος προκαλεί ελάττωση του πνευμονικού παρεγχύματος και συνεπώς μειώνει την αναπνευστική επάρκεια. Τρώση ή διατομή του παλίνδρομου νεύρου, κυρίως σε επεμβάσεις του αριστερού ημιθωρακίου, εκτομή ή λεμφαδενικός καθαρισμός, προκαλεί παροδική ή μόνιμη παράλυση των φωνητικών χορδών. Η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία, συμπληρωματικές θεραπείες στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος, προκαλούν βράγχος φωνής λόγω ισχαιμικών αλλοιώσεων ή ανάπτυξη συμφύσεων και ουλώδους ιστού που καθηλώνει και απενεργοποιεί το λαρυγγικό νεύρο προκαλώντας δυσφωνία.

Λέξεις ευρετηρίου: Φωνή, Καρκίνος πνεύμονος, Δυσφωνία

Ν. Μπαλταγιάννης, Π. Σαρώφ. Η φωνή στον καρκίνο του πνεύμονος. Επιστημονικά Χρονικά 2022; 27(1): 21-38

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι συχνή κακοήθεια παγκοσμίως. Υπολογίζεται ότι οι νέες διαγνώσεις ανέρχονται σε 2.000.000 ετησίως.[1] Στη χώρα μας κάθε χρόνο θρηγούμε 6.000 Έλληνες, δηλαδή μία ολόκληρη κωμόπολη.[2] Αντιπροσωπεύει το 25% των θανάτων ετησίως σε όλο το κόσμο. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής είναι η

κύρια αιτία θανάτου με προβλεπόμενες απώλειες 620.000 ανθρώπων το 2022.[3]

Παρά τη πρόοδο στη πρώιμη διάγνωση, τη σταδιοποίηση και την ριζική και συστηματική θεραπεία η συνολική 5-ετής επιβίωση δεν υπερβαίνει το 18% των ασθενών.[4]

Υπάρχουν δύο κύριοι ιστολογικοί τύποι. Το **Μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα** (NSCLC-non small cell lung cancer) που αντιπροσωπεύει το 80% έως 85% των αναφερόμενων περιπτώσεων και περιλαμβάνει κυρίως το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, το αδενοκαρκίνωμα και το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα, και το **Μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα** (SCLC-small cell lung cancer) το οποίο αντιπροσωπεύει το υπόλοιπο 15% των περιπτώσεων. [5]

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα είναι ο βήχας (54,7%) και η δύσπνοια (45,3%). [6] Ο θωρακικός πόνος και η αιμόπτυση απαντώνται στο 27% των περιπτώσεων και έχουν σχέση κυρίως με το Στάδιο της νόσου παρά με τον ιστολογικό τύπο.[7]

Η συχνότητα και η φύση των συμπτωμάτων μπορεί συνδέεται με τη θέση της βλάβης. Σε ασθενείς με **κεντρικές** πνευμονικές βλάβες, κοντά στη πύλη του πνεύμονος, τα συμπτώματα προέρχονται από την πιθανή στένωση ή απόφραξη των αεραγωγών και επομένως κυριαρχούν η δύσπνοια και ο βήχας. Η ενδοβρογχική ανάπτυξη της νεοεξεργασίας μπορεί να οδηγήσει σε ενδοαυλική και/ή εξωαυλική απόφραξη.

Ασθενείς με **περιφερικές** πνευμονικές βλάβες που επεκτείνονται στο θωρακικό τοίχωμα ή συνοδεύονται από πλευριτική συλλογή, προσέρχονται με ήπιον, βύθιο αλλά επίμονο άλγος στο θώρακα.[8]

Άλγος της ωμικής ζώνης και ριζιτικός πόνος κατά μήκος της κατανομής του ωλενίου νεύρου που συνοδεύεται με παραισθησία συνήθως καταμαρτυρεί όγκο που αναπτύσσεται στη **κορυφή** του πνεύμονος και προκαλεί σύνδρομο Pancoast.[9]

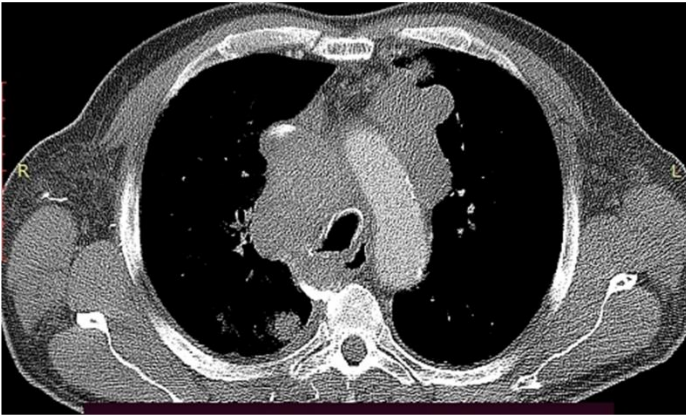
Ο καρκίνος του πνεύμονα όταν επεκταθεί σε άλλα όργανα όπως τα οστά, το ήπαρ, τα επινεφρίδια και ο εγκέφαλος παράγει ανάλογα συμπτώματα. Σύμφωνα με τη μελέτη του Pagani J η κατευθυνόμενη με Αξονική Τομογραφία βιοψία δια λεπτής βελόνας -FNB (Fine needle biopsy) - των επινεφριδίων κατέδειξε ασυμπτωματική μεταστατική συμμετοχή στο 17% των ασθενών με Μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονος παρά τα φυσιολογικά ακτινολογικά ευρήματα.[10]

Οστικές μεταστάσεις, οι οποίες είναι συνήθως επώδυνες, απαντώνται στο 20% των ασθενών με ΜΜΚΠ-Μή μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος- και στο 30% έως 40% των ασθενών με ΜΚΚΠ - Μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος. [11]

Η δυσφαγία αποδίδεται κυρίως στην άσκηση πίεσης επί του οισοφάγου όταν συνυπάρχουν διογκωμένοι λεμφαδένες στο μεσοθωράκιο και ιδίως στη περιοχή κάτωθεν της τρόπιδος, ή στον τράχηλο.[12]

Τραχηλική λεμφαδενοπάθεια διαπιστώνεται σε ποσοστό 15% έως 20% των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονος.[13]

Άμεση διήθηση του οισοφάγου ή και άλλων ανατομικών δομών, από τον όγκο, οδηγεί σε δυσφαγία, αχαλασία και διαταραχή



Εικόνα 1. Καρκίνος πνεύμονος που διηθεί το μεσοθωράκιο κατά τη πορεία του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου προκαλώντας πάρεση της της αριστερής φωνητικής χορδής και βράγχος φωνής.

της κινητικότητας των φωνητικών χορδών [14] (Εικόνες 1-4).

Κατά τον Camidge ο μηχανισμός της δυσφαγίας στον καρκίνο του πνεύμονος συνίσταται σε βλάβη σε μια ομάδα μεγάλων κινητικών νευρώνων ανατομικά γνωστή ως "ambiguous nucleus", που βρίσκονται βαθιά στον μυελικό δικτυωτό σχηματισμό. Αυτός ο πυρήνας δημιουργεί τις διακλαδικές απαγωγές κινητικές ίνες του πνευμονογαστρικού νεύρου που καταλήγουν στον λάρυγγα, τους φαρυγγικούς μύες καθώς και στις απαγωγές κινητικές ίνες του γλωσσοφαρυγγικού νεύρου.[12,15,16]

Σύμφωνα με τα συμπεράσματα της ανασκόπησης του Counsell και συν. ο καρκίνος του πνεύμονα ευθύνεται για το 50% των δευτεροπαθών εγκεφαλικών εντοπίσεων. Εγκεφαλική μετάσταση εντοπίζεται σε νεκροτομικό υλικό σε έναν από τους 5 ασθενείς που καταλήγουν από καρκίνο του πνεύμονος. [17]



Εικόνα 2. Εκτεταμένη κατάληψη του μεσοθωρακίου από μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονος σε ασθενή με δυσφωνία και σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας.

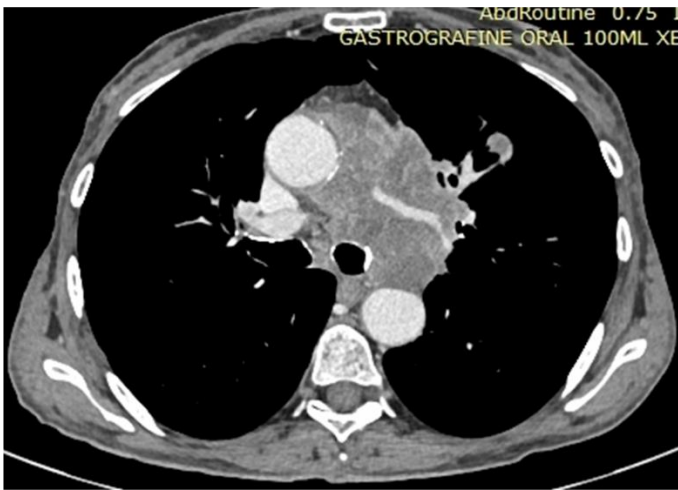
Μετάσταση στο γαστρεντερολογικό σύστημα, κυρίως στο μέσο τριτημόριο του οισοφάγου, ανευρίσκεται στο 14% των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα [18].

Οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα μπορεί να έχουν και φωνητικά συμπτώματα. Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της δυσφωνίας επί καρκίνου του πνεύμονος είναι απαραίτητη για την μελέτη, τη διαχείριση και την αντιμετώπιση των νοσούντων ασθενών.

Συμπτώματα διαταραχής της φώνησης δεν είναι σπάνια συμβάματα στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Διαπιστώνονται είτε κατά τη πρώτη προσέλευση του ασθενούς είτε στη διαδρομή της νόσου. [19]

Οι Midthun και συν. θεωρούν ως κύριο σύμπτωμα **το βράγχος φωνής** επί ενδοθωρακικής επέκτασης της νεοεξεργασίας. [20]

Κατά τον Lee οι ασθενείς με διαγνωσμένο καρκίνο του πνεύμονος χωρίς κεντρική μεταστατική εστία έχουν ήπιες διαταραχές φωνής στο 90% των περιπτώσεων.



Εικόνα 3. Μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονος με επέκταση στις ανατομικές δομές του μεσοθωρακίου και βράγχος φωνής.



Εικόνα 4. Ο ασθενής της εικόνας 3 στη διάρκεια βρογχοσκόπησης. Πλήρης πάρεση της αριστερής φωνητικής χορδής.

Ωστόσο ο δείκτης φωνητικής δυσχέρειας (VHI-voice handicap index) δεν υπερβαίνει το 27,5% .[21]

Στη μελέτη του Buccheri και συν. παρατηρείται σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη φωνητικής δυσχέρειας (VHI-voice handicap index) και της γενικής κατάστασης του πάσχοντος (ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group), η οποία αντικατοπτρίζει το

συνολικό επίπεδο της λειτουργίας του ασθενούς.[22] Φαίνεται ότι η δυσφωνία μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών.

ΔΥΣΦΩΝΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Δυσφωνία που σχετίζεται άμεσα με τη νόσο

Η δυσφωνία μπορεί να οφείλεται είτε σε τοπική διήθηση, κατά συνέχεια ιστού, από τη νεοεξεργασία, είτε σε μετάσταση στον τράχηλο ή το θώρακα, είτε στη παρουσία μετάστασης στη περιοχή του λάρυγγος.[23] Η λεμφαδενική συμμετοχή των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου ή η επέκταση του όγκου εντός της θωρακικής κοιλότητας ή και του τραχήλου μπορεί να οδηγήσει σε συμπίεση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου.

Οι ψυχογενείς διαταραχές και κυρίως η αγχώδης αντίδραση και η κατάθλιψη, που προκαλεί σε ορισμένους ασθενείς η νόσος, επηρεάζουν αρνητικά τη ποιότητα της φωνής.[24]

Παράλυση των φωνητικών χορδών σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα

Στους ασθενείς με παράλυση των φωνητικών χορδών χωρίς τεκμηριωμένη αιτία κατά τη πρώτη προσέλευσή τους οφείλουμε να έχουμε ισχυρή υποψία ύπαρξης εξωλαρυγγικής κακοήθειας.

Η μελέτη αυτών των ασθενών περιλαμβάνει αξονική τομογραφία του τραχήλου και του θώρακα προκειμένου να

αξιολογηθεί η απρόσκοπτη ή μη πορεία των παλίνδρομων λαρυγγικών νεύρων.[25] Σε μία ενδιαφέρουσα απεικονιστική μελέτη των Glazer και συν., διαπιστώθηκε ότι ο καρκίνος του πνεύμονος συνιστά κυρίαρχη αιτία της παράλυσης των φωνητικών χορδών, μετά από τα νεοπλάσματα που αναπτύσσονται στο μεσοθωράκιο και τον τράχηλο. [26] Η παράλυση μπορεί να είναι είτε ετερόπλευρη είτε αμφοτερόπλευρη. Η αμφοτερόπλευρη παράλυση των φωνητικών χορδών προκαλεί αναπνευστική ανεπάρκεια.[27]

Σε μια ανασκόπηση των Gauri και συν. παράλυση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου ήταν παρούσα στο 20% των ασθενών με βρογχογενές καρκίνωμα. Άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις περιελάμβαναν το παρανεοπλασματικό σύνδρομο και την παράλυση φρενικού νεύρου.[28] Σε μια άλλη ανασκόπηση των Terris και συν., η οποία περιελάμβανε 113 ασθενείς με παράλυση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, ο καρκίνος του πνεύμονα αντιπροσώπευε το 41% των νεοπλασματικών αιτιών της παράλυσης των φωνητικών χορδών.[29]

Ομοίως, στη μελέτη των Loughran και συν. για τη διερεύνηση της αιτίας της ετερόπλευρης παράλυσης των φωνητικών χορδών επί 77 ασθενών, το βρογχογενές καρκίνωμα του πνεύμονος ευθύνετο για το 43% των περιπτώσεων.[3] Σε μια πιο πρόσφατη έρευνα επί 168 ασθενών με ετερόπλευρη παράλυση των φωνητικών χορδών, αποδόθηκαν σε καρκίνο του πνεύμονα 28 περιπτώσεις.[31]

Συνεπώς ο ρόλος του καρκίνου του πνεύμονος στη αιτιολογία της παράλυσης των φωνητικών χορδών είναι πρωταρχικός. Και οι

ασθενείς με ανεξήγητη δυσφωνία πρέπει να διερευνώνται για καρκίνο του πνεύμονος.

Νόσοι του πνεύμονος που συνδέονται με τον καρκίνο του πνεύμονος

Οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα συνήθως έχουν συννοσηρότητες. Η μελέτη του Cesario απέδειξε ότι οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα έχουν μειωμένες προβλεπόμενες τιμές FEV, FEV1.[32]

Η συνύπαρξη Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) και καρκίνου του πνεύμονος συνδέεται με πτωχότερη έκβαση μετά από ριζική χειρουργική αφαίρεση της νόσου. Κατά τον Loganathan η συχνότητα της ΧΑΠ στους άνδρες με καρκίνο του πνεύμονος είναι 72,8% και στις γυναίκες 52,5%.[33] Η πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονος που νοσούν και με ΧΑΠ επηρεάζεται από το αυξημένο ποσοστό των μετεγχειρητικών επιπλοκών και κυρίως της πνευμονίας, του βρογχοϋπεζωκοτικού συριγγίου και του παρατεταμένου μηχανικού αερισμού.[34]

Από την άλλη πλευρά, η ΧΑΠ είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονος. Μελέτες έχουν καταδείξει ότι η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονος είναι υψηλότερη, σχεδόν διπλάσια, στους ασθενείς με ΧΑΠ.[35,36]

Συνεπώς, με δεδομένο ότι ο ρόλος της αναπνοής είναι σημαντικός στη φώνηση, δεν αποτελεί έκπληξη οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος και ΧΑΠ να εμφανίζουν δυσφωνία. Η ελάττωση της αναπνευστικής

ικανότητας και της εκπνευστικής ροής επιφέρουν απώλεια της φωνητικής ισχύος και κόπωση της φωνής.[37] Σύμφωνα με τη μελέτη του Ryu και συν. η ΧΑΠ είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για δυσφωνία σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε λαρυγγοσκόπηση.[38] Η δυσφωνία των ασθενών με ΧΑΠ και καρκίνο του πνεύμονος οφείλεται εν μέρει στην αυξημένη χρήση εισπνεόμενων στεροειδών.[39]

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα υποφέρουν από οστεοαρθροπάθεια, μυϊκή αδυναμία και καταβολή που επηρεάζει τη φωνητική απόδοση. Οι καρκινοπαθείς υπόκεινται σε συστηματική λιπόλυση και πρωτεόλυση που οδηγεί σε έντονη απώλεια βάρους, ελάττωση της αντοχής και ολιστική σωματική αδράνεια.[40]

Η καλή λειτουργία των μυών εξασφαλίζει τη παραγωγή άρτιας φωνής. Κάθε αδυναμία ή διαταραχή της μυϊκής ισχύος επηρεάζει αρνητικά τη φώνηση. Η μελέτη των Welham και Maclagan, θεωρεί ότι η μυϊκή κόπωση, η αναπνευστική δυσλειτουργία και η αφυδάτωση οδηγούν σε φωνητική κόπωση και δυσφωνία.[41]

Δυσθυμία, Άγχος και Κατάθλιψη σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα

Οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος πέραν της σωματικής αδυναμίας και

ανικανότητας παρουσιάζουν συναισθηματική και ψυχολογική καταπόνηση.

Στην έρευνα του Zabora και συν., η οποία περιελάμβανε περίπου 4.500 ασθενείς με καρκίνο, ποσοστό 35,1% εξ αυτών είχαν ψυχοκοινωνικές διαταραχές, με την υψηλότερη αναλογία (43,4%) να αφορά ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος.[42]

Η συναισθηματική δυσφορία των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονος μπορεί να οδηγήσει σε άγχος και κατάθλιψη. Το άγχος ορίζεται ως «φοβική προσδοκία ενός επικείμενου αλλά άυλου κινδύνου» και υπάρχει σε σημαντικό αριθμό ασθενών με καρκίνωμα του πνεύμονα.

Η φοβική, η τρομακτική προσμονή ενός επικείμενου αλλά απροσδιόριστου κινδύνου και η σταθερή και επίμονη θλίψη και η απώλεια ενδιαφέροντος, δηλαδή η αγχώδης αντίδραση και η κατάθλιψη απαντώνται σε ποσοστό 10% και 12% αντίστοιχα των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονος και κυρίως σε εκείνους με χαμηλή ποιότητα διαβίωσης.[43]

Σε πιο πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2013, η επίπτωση της κατάθλιψης και του άγχους σε ασθενείς με προχωρημένο Μή Μικροκυτταρικό Καρκίνωμα του πνεύμονος, είναι 32,9% και 34,1% αντίστοιχα.[44]

Η συναισθηματική δυσφορία, το άγχος και η κατάθλιψη η οποία συνυπάρχει στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα επηρεάζουν με αρνητικό τρόπο την ποιότητα της ζωής, τη συμμόρφωση στη θεραπεία αλλά

και την ένταση και τη ποιότητα της φωνής αυτών των ασθενών.

Η σχέση της συναισθηματικής κατάστασης και της φωνής είναι αδιαμφισβήτητη. Η φώνηση, ως προσωπικό χαρακτηριστικό, σχεδόν πάντοτε αντανακλά, εκφράζει τη κατάσταση αγωνίας, άγχους ή και κατάθλιψης στην οποία ο καθένας ευρίσκεται. Σύμφωνα με τους Mendoza και Carballo τα θεμελιώδη χαρακτηριστικά της φωνής (συχνότητα, φάσμα) αλλοιώνονται υπό την επίδραση συνθηκών άγχους και αγωνίας.[45]

Εν κατακλείδι, το άγχος και η κατάθλιψη συνυπάρχουν συχνά στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος και συνδέονται αδιαφιλονίκητα με το βάθος και τη ποιότητα της φωνής.

ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΔΥΣΦΩΝΙΑ

Ο καρκίνος του πνεύμονος είναι νόσος των ηλικιωμένων ανθρώπων. Σε μια μελέτη του Owoniko το 50% των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονος είχαν υπερβεί την ηλικία των 70 ετών.[46] Εξάλλου η γήρανση επηρεάζει αρνητικά τα ανατομικά και παθοφυσιολογικά στοιχεία της ανθρώπινης φωνητικής συσκευής. Η μείωση της ζωτικής χωρητικότητας και της βίαιης εκπνευστικής ροής λόγω της σταδιακής απώλειας της ελαστικότητας του πνευμονικού ιστού και της ελάττωσης της φυσιολογικής συσταλτικής ικανότητας των αναπνευστικών μυών σε συνδυασμό με τις ανατομικές μεταβολές, με τη πάροδο της ηλικίας, του λάρυγγος διαταράσσουν τη δύναμη, την ένταση, τη

ποιότητα και την αρμονία της φωνής και οδηγούν σε δυσφωνία.[47]

Οι Xue και Hao κατέγραψαν επιμήκυνση της στοματικής κοιλότητας και αύξηση του όγκου της φωνητικής οδού σε μια ομάδα ηλικιωμένων ατόμων.[48]

Η προχωρημένη ηλικία προκαλεί ανατομικές και ιστολογικές μεταβολές στις φωνητικές χορδές. Παρατηρείται ατροφία του επιθηλίου των φωνητικών χορδών με ενδείξεις απόπτωσης και απολέπισης κατά την ηλεκτρονική μικροσκοπική εξέταση.[49]

Οι ελαστικές ίνες μειώνονται και είναι ακανόνιστες, ενώ οι ίνες κολλαγόνου αυξάνουν σε πυκνότητα και παρουσιάζουν έντονο ινωτικό στοιχείο. Αυτές οι ανατομικές και ιστολογικές αλλοιώσεις οδηγούν σε φυσιολογική εκτροπή των ινωδοελαστικών ιδιοτήτων των φωνητικών χορδών με επακόλουθες μεταβολές της φώνησης που συχνά αναφέρονται ως «πρεσβυοφωνία» κατά το «πρεσβυωπία».

Ο καρκίνος του πνεύμονος ενδημεί στους ηλικιωμένους. Η ηλικία έχει αρνητική επίπτωση στη ποιότητα της φωνής. Συνεπώς δικαιούμεθα να υποθέσουμε ότι η γήρανση είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στη δυσφωνία σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα.

ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ ΣΤΟΝ ΛΑΡΥΓΓΑ

Η φωνή επηρεάζεται όταν ο πρωτοπαθής καρκίνος του πνεύμονος μεθίσταται στις ανατομικές δομές του

λάρυγγος. Όμως πολύ λίγες περιπτώσεις μετάστασης στο λάρυγγα περιγράφονται στη βιβλιογραφία.

Σε ανασκόπηση του Ferlito *και συν.* το 1988, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι έως τότε στη παγκόσμια βιβλιογραφία μόνο εννέα περιπτώσεις δευτερογενών νεοπλασμάτων του λάρυγγα προήρχοντο από καρκίνο του πνεύμονος δηλαδή ποσοστό μόλις 7,5%. [50]

Μετά την ανασκόπηση των Ferlito *και συν.* καταγράφονται μόνον σποραδικές περιπτώσεις μετάστασης στον λάρυγγα από καρκίνωμα του πνεύμονος και κυρίως από αδενοκαρκίνωμα. [51-53]

Η κλινική εικόνα των δευτεροπαθών εντοπίσεων του πρωτοπαθούς καρκίνου του πνεύμονος στον λάρυγγα δεν είναι ειδική και μπορεί να διαλάβει, αρχικά τουλάχιστον, της προσοχής. Συχνότερα προσβάλλεται η υπεργλωττιδική περιοχή και η βλάβη εντοπίζεται υποβλεννογόνια. Η αιματογενής και η λεμφική οδός αλλά και η ανάδρομη ροή μέσω του σπονδυλικού φλεβικού πλέγματος, όπως περιγράφεται από τον Batson, συμβάλλουν στη μεταστατική διασπορά. Η ανοσοϊστοχημική μελέτη και η έκφραση της επιφανειοδραστικής πρωτεΐνης συνεισφέρουν στη διάγνωση. [54-56]

ΔΥΣΦΩΝΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Οι διαταραχές της φωνής και η δυσφωνία στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος ενδέχεται να είναι ένα ανεπιθύμητο συμβάν που προκαλείται από τη θεραπεία της νόσου είτε μετά από ριζική

αντιμετώπιση (χειρουργική εκτομή) είτε μετά από συμπληρωματική ή επικουρική θεραπεία συμπεριλαμβανομένων των χημειοθεραπειών και των ακτινοθεραπειών στις οποίες υποβάλλονται αυτοί οι ασθενείς.

Χειρουργικές επεμβάσεις

Οι χειρουργικές επεμβάσεις που πραγματοποιούνται σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος αφορούν είτε τη προσπάθεια εγκαθίδρυσης οριστικής διάγνωσης και σταδιοποίησης είτε ριζικής αφαίρεσης της νόσου.

Οι θεραπευτικές ή οι διαγνωστικές παρεμβάσεις μπορεί εν δυνάμει να οδηγήσουν σε δυσφωνία.

Η Μεσοθωρακοσκόπηση η οποία χρησιμοποιείται ευρέως για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονος ευθύνεται για βλάβη του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου σε ποσοστό 0,82%. [57]

Ωστόσο στη μελέτη του Chabowski *και συν.* το ποσοστό παροδικής πάρεσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου μετά από μεσοθωρακοσκόπηση ήταν 5,5%. [58] Κατά τον Gonfioti *και συν.* η video-μεσοθωρακοσκόπηση συνδέεται με μικρότερο ποσοστό παράλυσης του λαρυγγικού νεύρου μόλις 0,8%. [59]

Ο Kara *και συν.* μελέτησαν 525 ασθενείς που υποβλήθηκαν, πέραν της ριζικής λοβεκτομής, και σε ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό του μεσοθωρακίου με VATS και παρατήρησαν ετερόπλευρη παράλυση των φωνητικών χορδών σε 5 ασθενείς (1%). [60]

Η βλάβη του λαρυγγικού νεύρου, το οποίο πορεύεται κατά μήκος της τραχειο-οισοφαγικής αύλακας, οφείλεται στην άσκηση δυνάμεων έλξεως κατά τη διάρκεια των παρασκευών στο πρόσθιο μεσοθωράκιο. [61]

Αλλά και κατά τη διάρκεια μιας ριζικής εκτομής του καρκίνου του πνεύμονος (πνευμονεκτομή, λοβεκτομή, τμηματεκτομή) ο τραυματισμός του λαρυγγικού νεύρου δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Εικάζεται πώς κύριοι ενοχοποιητικοί παράγοντες είναι η παχυσαρκία (BMI >25), η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και οι επεμβάσεις στον αριστερό πνεύμονα.

Η αξία της άμεσης ενδοσκοπικής μετεγχειρητικής εκτίμησης της κινητικότητας των φωνητικών χορδών, μετά από εγχειρήσεις για καρκίνο του πνεύμονος, υπογραμμίζεται από τον Fourdain και συν ο οποίος αποκάλυψε συχνότητα δυσλειτουργίας στο 5,2% των περιπτώσεων.[62]

Σε περιπτώσεις που το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο έχει διαταμεί κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, παρατηρείται δυσφωνία αμέσως μετεγχειρητικά. Ωστόσο, σε περιπτώσεις έλξης ή τραυματισμού του, η δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών μπορεί να καθυστερήσει και να παρουσιασθεί 8-30 ημέρες μετά την επέμβαση. [63]

Ο Laccourreye ισχυρίζεται ότι η ετερόπλευρη τρώση του λαρυγγικού νεύρου μετά από εγχειρήσεις για καρκίνο του πνεύμονος που περιελάμβαναν και ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό ιάται έως και 9 μήνες μετεγχειρητικά. [64]

Σε μια εξαιρετική ανασκόπηση 365 ασθενών με καρκίνο του πνεύμονος, που ανέπτυξαν βράγχος φωνής μετά από ριζική χειρουργική θεραπεία αναδείχθηκε μετεγχειρητική δυσφωνία και τρώση του αριστερού λαρυγγικού νεύρου σε ποσοστό 6% και 4% αντίστοιχα.

Η κινητικότητα των φωνητικών χορδών επανήλθε σε ποσοστό 60% και η ποιότητα της φώνησης βελτιώθηκε στο 72% των ασθενών μετά από 28 μήνες από την επέμβαση. [65]

Η ετερόπλευρη παράλυση των φωνητικών χορδών μετά από ριζική εκτομή του καρκίνου του πνεύμονος επιφέρει εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου και συνεπώς πνευμονία εξ εισροφήσεως αλλά και μεγάλη πιθανότητα επαναδιασωλήνωσης λόγω δύσπνοιας.

Δεν είναι λοιπόν τυχαίο που πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν την άμεση αποκατάσταση της δυσλειτουργίας του λάρυγγος με θυρεπλαστική κατά την οποίαν ένα εμφύτευμα τοποθετείται στο λάρυγγα που απωθεί τη πάσχουσα φωνητική χορδή προς τη μέση γραμμή. Η παρέμβαση αυτή βελτιώνει άμεσα τη δύσπνοια, τη δυσφαγία ,τη δυσφωνία και την αναπνευστική λειτουργία. [66,67]

Κατά τον Li και συν. η ανακατασκευή του τραυματισμένου ή διατμημένου παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου είτε με άμεση αναστόμωση είτε με τη χρήση τμήματος του φρενικού ή του πνευμονογαστρικού νεύρου οδηγεί σχεδόν σε πλήρη ανάρρωση με καλή ποιότητα φωνής και ικανοποιητική

προσέγγιση των φωνητικών χορδών 2 ημέρες μετεγχειρητικά. [68]

Ωστόσο αυτή διαπίστωση του Li δεν συνάδει με το σύνηθες χρονοδιάγραμμα της νευρικής αναγέννησης η οποία διαρκεί πολλούς μήνες. Ικανοποιητική εναλλακτική λύση συνιστά η ενέσιμη λαρυγγοπλαστική με διάφορα υλικά πλήρωσης η οποία διασφαλίζει άμεση ανακούφιση του ασθενούς ,βελτίωση της κατάποσης και της φωνητικής και αναπνευστικής του λειτουργίας .[69-71]

Παρά το γεγονός ότι η ριζική χειρουργική επέμβαση είναι η καλύτερη θεραπευτική επιλογή για ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με καρκίνο του πνεύμονος, η νοσηρότητα της επέμβασης και ο αντίκτυπος της στην αναπνευστική λειτουργία είναι σημαντικός.[72]

Η συστηματική έρευνα αποκαλύπτει επιδείνωση της σωματικής λειτουργίας με κύρια συμπτώματα τον βήχα, τη δύσπνοια και την κόπωση, μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας, μείωση της ζωτικής χωρητικότητας (VC), της εκπνευστικής ροής και της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου 3 μήνες μετεγχειρητικά αλλά και ελάττωση της ανοχής στην άσκηση. [73,74]

Οι Nezu και συν. και Keenan και συν. ανέφεραν απώλεια FEV1 μετεγχειρητικά που κυμαίνεται από 12 -66% ανάλογα με το είδος της πνευμονικής εκτομής.[75,76]

Οι έρευνες συγκλίνουν στη διαπίστωση ότι η λοβεκτομή και η τμηματεκτομή έχουν μικρότερη επίδραση στην πνευμονική λειτουργία από την πνευμονεκτομή.

Στη μελέτη του Bolliger, η μείωση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου και της αναπνευστικής λειτουργίας βελτιώθηκε στους 6 μήνες στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή, αλλά παρέμεινε μειωμένη σε εκείνους με πνευμονεκτομή. Όμοιες παρατηρήσεις καταγράφονται και στην εργασία του Nezu και συν.

Η αρνητική επίδραση της πνευμονικής εκτομής στην αναπνευστική λειτουργία είναι λιγότερο έντονη σε ασθενείς «good risk» (μικρότερου κινδύνου) που υποβάλλονται σε τμηματεκτομή για μικρές περιφερικές βλάβες αφού καταγράφουν μείωση της FVC και FEV1 κατά 5,1% και 6,7%, αντίστοιχα, η οποία μετά 12 μήνες εκμηδενίζεται. [77]

Όλοι οι ερευνητές κατατείνουν στο συμπέρασμα ότι η εκτομή του πνευμονικού παρεγχύματος υπονομεύει την επάρκεια της αναπνευστικής λειτουργίας. Δεδομένης της σημασίας της αναπνοής στην φώνηση, είναι σαφές ότι η χειρουργικά επαγόμενη μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας πιθανότατα βλάπτει ,άλλοτε σε άλλο βαθμό, τη λειτουργική ποιότητα της φωνής.

ΔΥΣΦΩΝΙΑ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η χημειοθεραπεία του καρκίνου του πνεύμονος περιλαμβάνει κυρίως επικουρικά σχήματα και στοχευμένα θεραπευτικά σχήματα με μονοκλωνικά αντισώματα και αναστολείς της τυροσινικής κινάσης και χρησιμοποιούνται συνήθως σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα, υποτροπιάζουσα ή μεταστατική νόσο. Οι

συνηθέστεροι συνδυασμοί είναι carboplatin-Taxoland και gemcitabine-cisplatin. [78]

Ο Wu και συν. εξέτασαν την ανταπόκριση του προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκινώματος του πνεύμονος στη χημειοθεραπεία με cisplatin, and gemcitabine σε συνδυασμό afatinib και κατέγραψαν ως παρενέργειες αυτής εξάνθημα, στοματίτιδα ή βλεννογονίτιδα και διάρροια σε ποσοστό 14,6%, 5,4% και 5,4%, αντίστοιχα.[79] Η στοματίτιδα και η βλεννογονίτιδα συχνά προκαλούν οίδημα και αλλαγές του βλεννογόνου του λάρυγγα επιφέροντας δυσφωνία και ελάττωση της ποιότητας της φώνησης.

Ο Wittgen και συν. διερεύνησαν την επίδραση και την τοξικότητα της εισπνεόμενης οσιπλατίνης στη θεραπεία καρκινώματος του πνεύμονα και ανέδειξαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες το βράγχος φωνής (47%) και τη δύσπνοια στη κόπωση (65%). [80]

Επίσης διαπιστώθηκε βράγχος φωνής στους ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις cediranib και στους ασθενείς που θεραπεύονται με AZD2171- Gebiranib σε δόση 45 mg/ημ. [81,82]

Η χημειοθεραπεία είναι πιθανό να επηρεάσει την φωνοποίηση μέσω των δυσμενών συστηματικών επιπτώσεων της. Οι ασθενείς που χημειοθεραπεύονται παρουσιάζουν μείωση της μυϊκής ισχύος και της αναπνευστικής λειτουργίας με ελάττωση της FEV1 και της διαχυτικής ικανότητας που με τη σειρά τους έχουν αρνητική επίδραση στη δυναμική και τη ποιότητα της φώνησης. [83,84]

ΔΥΣΦΩΝΙΑ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ακτινοθεραπεία προκαλεί ισχαιμικές αλλοιώσεις και παραγωγή ινώδους ιστού ο οποίος περιβάλλει εν ειδει ουλής το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο με αποτέλεσμα δυσλειτουργία και διαταραχές της φώνησης των ασθενών. [85,86]

Η προσβολή των φωνητικών χορδών από την ακτινοθεραπεία στους ασθενείς με καρκίνωμα του πνεύμονος είναι σπάνια σε αντίθεση με τους ασθενείς που ακτινοβολούνται λόγω καρκίνου του μαστού, του τραχήλου και της κεφαλής. [87] Η ανασκόπηση των Crawley και Sulica υποστηρίζει ότι η πάρεση των φωνητικών χορδών επέρχεται κυρίως από ακτινοβολία πρωτοπαθών όγκων του ρινοφάρυγγος, του θυρεοειδούς και του μαστού. [88]

Σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα πρώιμου σταδίου οι οποίοι υποβάλλονται σε στερεοτακτική ακτινοθεραπεία -stereotactic body radiotherapy (SBRT)- διότι δεν είναι χειρουργήσιμοι, παρατηρείται μετακτινική βλάβη του πνευμονογαστρικού και του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου. [89]

Ο Shultz και συν. ανέφεραν τραυματισμό του πνευμονογαστρικού και του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου στο 17% των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα που έλαβαν θεραπεία SBRT. Ιδίως στους ασθενείς με ιστορικό αυτοάνοσου νοσήματος και προηγηθείσας ακτινοβολίας.[90]

Οι σπουδαιότεροι μηχανισμοί της βλάβης των φωνητικών χορδών στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος που υποβάλλονται σε ακτινοβολία είναι η

δημιουργία ίνωσης και περινευρικής ουλής και η μείωση της ροής του αίματος στη

μικροκυκλοφορία που τροφοδοτεί το στέλεχος του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. Cancer Fact Sheet. Updated September 12, 2018. Accessed July 1, 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Baltayiannis N, Lagoudellis A. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the lung. An up to date brief review. Scientific Chronicles 2020, 25, 2 :278-288.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69 (1):7-34.
4. Midthun DE. Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. UpToDate. Updated March 5, 2019. Accessed May 20, 2019. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-factors-pathology-and-clinical-manifestations-of-lung-cancer>
5. Ryan BM. Lung cancer health disparities. Carcinogenesis. 2018;39(6):741-751.
6. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. Lung Cancer. 2015;87(2):193-200.
7. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. Cancer. 1985;56 (8):2107-2111.
8. Patel AM, Peters SG. Clinical manifestations of lung cancer. Mayo Clin Proc. 1993;68(3):273-277.
9. Ali MA. Pancoast's syndrome. QJM 2021,May,19;114 (3):215-216.
10. Pagani JJ. Normal adrenal glands in small cell lung carcinoma: CT-guided biopsy. Am J Roentgenol. 1983;140(5):949-951.
11. Schumacher T, Brink I, Mix M, Reinhardt M, Herget G, Digel W, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. Eur J Nucl Med. 2001, April ;28(4):483-488.
12. Camidge DR. The causes of dysphagia in carcinoma of the lung. J R Soc Med 2001,Nov;94 (11):567-572.
13. Hyde L, Hyde C. Clinical manifestations of lung cancer. Chest. 1974;65(3):299-306.
14. Lundgren R. Bilateral bronchial carcinoma. Br J Dis Chest 1984,Apr; 78(2):201-204.
15. Amin R. Dysphagia in lung cancer. J R Soc Med 2002,Jan; 95 (1):55-56
16. Gastrodeza AV, Torrego-Garcia JC, Puertas-Alvarez JL, Mendo-Gonzalez M. Pontine metastases as a cause of dysphagia in lung carcinoma. Clin Transl Oncol 2005 Dec ; 7 (11):512-514.
17. Counsell CE, Collie DA, Grant R. Incidence of intracranial tumours in the Lothian region of Scotland, 1989-90. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996;61(2):143-150.

18. Antler AS, Ough Y, Pitchumoni CS, Davidian M, Thelmo W. Gastrointestinal metastases from malignant tumors of the lung. *Cancer*. 1982;49(1):170-172.
19. Knudsen R, Gaunsbaek MQ, Schultz JH, Nilsson AC, Madsen JS, Asgari N. Vocal cord paralysis as primary and secondary results of malignancy. A prospective descriptive study. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2019;4(2):241-245.
20. Midthun DE. Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. UpToDate. Updated March 5, 2019. Accessed May 20, 2019. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-factors-pathology-and-clinical-manifestations-of-lung-cancer>.
21. Lee CF, Carding PN, Fletcher M. The nature and severity of voice disorders in lung cancer patients. *Logoped Phoniatr Vocol*. 2008;33(2):93-103.
22. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*. 1995;32A (7):1135-1141.
23. Lee CF, Carding PN, Fletcher M. The nature and severity of voice disorders in lung cancer patients. *Logoped Phoniatr Vocol*. 2008;33(2):93-103.
24. Bernhard J, Ganz PA. Psychological issues in lung cancer patients. *Chest*. 1991; 99(1):216-223.
25. Dankbaar JW, Pameijer FA. Vocal cord paralysis: anatomy, imaging and pathology. *Insights Imaging*. 2014;5(6):743-751.
26. Glazer HS, Aronberg DJ, Lee JK, Sagel SS. Extralaryngeal causes of vocal cord paralysis: CT evaluation. *AJR Am J Roentgenol*. 1983;141(3):527-531.
27. Baumann MH, Heffner JE. Bilateral vocal cord paralysis with respiratory failure: a presenting manifestation of bronchogenic carcinoma. *Arch Intern Med*. 1989;149(6):1453-1454.
28. Gauri LA, Agrawal NK, Banerjee S, Misra SN. Neurological manifestations associated with bronchogenic carcinoma. *J Indian Med Assoc*. 1990;88(8):224-226.
29. Terris DJ, Arnstein DP, Nguyen HH. Contemporary evaluation of unilateral vocal cord paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;107(1):84-90.
30. Loughran S, Alves C, MacGregor FB. Current aetiology of unilateral vocal fold paralysis in a teaching hospital in the West of Scotland. *J Laryngol Otol*. 2002;116(11):907-910.
31. Bilici S, Yildiz M, Yigit O, Misir E. Imaging modalities in the etiologic evaluation of unilateral vocal fold paralysis. *J Voice*. 2019;33(5):813.e1-813.e5.
32. Cesario A, Ferri L, Galetta D, Cardasi V, Biscione G, Pasqua F, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation and surgery for lung cancer. *Lung Cancer*. 2007; 57(1):118-119.

33. Loganathan RS, Stover DE, Shi W, Venkatraman E. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest*. 2006; 129(5):1305–1312.
34. Lin H, Lu Y, Lin L, Meng K, Fan J. Does chronic obstructive pulmonary disease relate to poor prognosis in patients with lung cancer? A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(11):e14837.
35. Houghton AM. Common mechanisms linking chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(4):S273–S277. doi:10.1513 / AnnalsATS.201808-537MG
36. Young RP, Duan F, Chiles C, Hopkins RJ, Gamble GD, Greco EM, Gatsonis C, Aberle D. Airflow limitation and histology shift in the National Lung Screening Trial: the NLSTACRIN cohort substudy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(9):1060–1067.
37. Sataloff RT, Cohn JR, Hawshkaw M. Respiratory dysfunction. In: Sataloff RT. *Professional Voice: The Science and Art of Clinical Care*. 4th ed. San Diego, CA: Plural Publishing; 2017:751–764.
38. Ryu CH, Han S, Lee MS, Kim SY, Nam SY, Roh JL, et al. Voice changes in elderly adults: prevalence and the effect of social, behavioral, and health status on voice quality. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(8):1608–1614.
39. Kozak E, Maniecka-Aleksandrowicz B, Frank-Piskorska A, Witman D. Evaluation of the effect of chronic steroid inhalation therapy on the state of the upper airway in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol*. 1991;59(9–10):33–37.
40. Cheville AL, Kollasch J, Vandenberg J, Shen T, Grothey A, Gamble G, et al. A home-based exercise program to improve function, fatigue, and sleep quality in patients with Stage IV lung and colorectal cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45(5):811–821.
41. Welham NV, Maclagan MA. Vocal fatigue: current knowledge and future directions. *J Voice*. 2003;17(1):21–30.
42. Zabora J, Brintzenhofe-Szoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology*. 2001;10(1):19–28.
43. Montazeri A, Milroy R, Hole D, McEwen J, Gillis CR. Anxiety and depression in patients with lung cancer before and after diagnosis: findings from a population in Glasgow, Scotland. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(3):203–204.
44. Arrieta O, Angulo LP, Nunez-Valencia C, Dorantes-Gallaretta Y, Macedo EO, Martinez-Lopez D, et al. Association of depression and anxiety on quality of life, treatment adherence, and prognosis in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(6):1941–1948.
45. Mendoza E, Carballo G. Acoustic analysis of induced vocal stress by means of cognitive workload tasks. *J Voice*. 1998;12(3):263–273.
46. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, Oton AB, Gooding WE, Taioli E, et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clinical Oncol*. 2007;25(35):5570–5577.

47. Sataloff RT. The effects of age on the voice. In: Sataloff RT. Professional Voice: The Science and Art of Clinical Care. 4th ed. San Diego, CA: Plural Publishing; 2017: 585–604.
48. Xue SA, Hao GJ. Changes in the human vocal tract due to aging and the acoustic correlates of speech production: a pilot study. *J Speech Lang Hear Res.* 2003;46(3):689–701.
49. Hirano M, Kurita S, Sakaguchi S. Ageing of the vibratory tissue of human vocal folds. *Acta Otolaryngol.* 1989;107(5–6):428–433.
50. Ferlito A, Caruso G, Reher G. Secondary laryngeal tumors. Report of seven cases with review of the literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988;114(6):635–639.
51. Ogata H, Ebihara S, Mukai K, Mashima K, Saikwa M, Asai M, et al. Laryngeal metastasis from a pulmonary papillary adenocarcinoma: a case report. *Jpn J Clin Oncol.* 1993;23(3):199–203.
52. Bernaldez R, Toledano A, Alvarez J, Gavilan J. Pulmonary carcinoma metastatic to the larynx. *J Laryngol Otol.* 1994;108(10): 898–901.
53. Nicolai P, Puxeddu R, Cappiello J, Peretti G, Battocchio S, Facchetti F, Antonelli AR. Metastatic neoplasms to the larynx: report of three cases. *Laryngoscope.* 1996;106(7):851–855.
54. Batsakis JG, Luna MA, Byers RM. Metastases to the Larynx. *Head Neck Surg.* 1985 Jul-Aug;7(6):458-60.
55. Freeland AP, van Nostrand AW, Jahn AF. Metastases to the larynx. *J Otolaryngol.* 1979;8(5):448–456.
56. Batson OV. The Function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg.* 1940;112(1):138–14.
57. Lemaire A, Nikolic I, Petersen T, Haney JC, Toloza EM, Harpole DHJr, et al. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(4):1185–1190.
58. Chabowski M, Szymanska-Chabowska A, Skotarczak J, Janczak D, Pawlowski L, Janczak D. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of thoracic disease: one-year single center experience. *Adv Exp Med Biol.* 2015;852:1–4.
59. Gonfiotti A, Bongiolatti S, Viggiano D, Borgianni S, Borrelli R, Tancredi G, et al . Does videomediastinoscopy with frozen sections improve mediastinal staging during video-assisted thoracic surgery pulmonary resections? *J Thorac Dis.* 2016;8(12):3496–3504.
60. Kara HV, Karaaltin AB, Ersen E, Alaskarov E, Kilic B, Turna A. Minimally invasive injection laryngoplasty in the management of unilateral vocal cord paralysis after video-assisted mediastinal lymph adenectomy. *Wideochir Inn Tech Maloinwazyjne.* 2018;13(3):388–393.
61. Roberts JR, Wadsworth J. Recurrent laryngeal nerve monitoring during mediastinoscopy: predictors of injury. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(2):388–392.

62. Fourdain A, De Dominicis F, Iquille J, Lafitte S, Merlusca G, Pfister AW, et al. Usefulness of a routine endoscopic assessment of laryngeal lesions after lung cancer surgery. *Respirology*. 2018;23(1):107–110.
63. Mitas L, Horvath T, Sobotka M, Garajova B, Hanke I, Kala Z, et al. Complications in patients undergoing pulmonary oncological surgery. *Rozhl Chir*. 2010;89(2):113–117.
64. Laccourreye O, Malinvaud D, Delas B, Bonfils P, Buchman L, Menard M, et al. Early unilateral laryngeal paralysis after pulmonary resection with mediastinal dissection for cancer. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(4):1075–1078.
65. Sano Y, Shigematsu H, Okazaki M, Sakao N, Mori Y, Yukumi S, et al. Hoarseness after radical surgery with systematic lymph node dissection for primary lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019; 55(2):280–285.
66. Mom T, Filaire M, Advenier D, Guichard C, Naamee A, Escande G, et al. Concomitant type I thyroplasty and thoracic operations for lung cancer: preventing respiratory complications associated with vagus or recurrent laryngeal nerve injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121(4): 642–648.
67. Abraham MT, Bains MS, Downey RJ, Korst RJ, Kraus DH. Type I thyroplasty for acute unilateral vocal fold paralysis following intrathoracic surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111(8):667–671.
68. Li H, Hu Y, Huang J, Yang Y, Xing K, Luo Q. Attempt of peripheral nerve reconstruction during lung cancer surgery. *Thorac Cancer*. 2018;9(5):580–583.
69. Kwon TK, Buckmire R. Injection laryngoplasty for management of unilateral vocal fold paralysis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12(6):538–542.
70. Lisi C, Hawkshaw MJ, Sataloff RT. Viscosity of materials for laryngeal injection: a review of current knowledge and clinical implications. *J Voice*. 2013;27(1):119–123.
71. Yung KC, Likhterov I, Courey MS. Effect of temporary vocal fold injection medialization on the rate of permanent medialization laryngoplasty in unilateral vocal fold paralysis patients. *Laryngoscope*. 2011; 121(10):2191–2194.
72. Baltayiannis N, Georgiannakis E, Nicolouzos S, Pagoulatou A, Bolanos N, Anagnostopoulos D, et al. Lung cancer: quality of life after surgery. *J BUON*. 2006 Jul-Sep;11(3):305-12.
73. Poghosyan H, Sheldon LK, Leveille SG, Cooley ME. Health-related quality of life after surgical treatment in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer*. 2013;81(1):11–26.
74. Bolliger CT, Jordan P, Soler M, Stulz P, Tamm M, Wyser C, et al. Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *Eur Respir J*. 1996;9(3):415– 421.
75. Nezu K, Kushibe K, Tojo T, Takahama M, Kitamura S. Recovery and limitation of exercise capacity after lung resection for lung cancer. *Chest*. 1998;113(6):1511–1516.
76. Keenan RJ, Landreneau RJ, Maley Jr RH, Singh D, Macherey R, Bartley S, et al. Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(1):228–233.

77. Takizawa T, Haga M, Yagi N, Terashima M, Uehara H, Yokoyama A, et al. Pulmonary function after segmentectomy for small peripheral carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118(3): 536–541.
78. National Cancer Institute. Drugs approved for lung cancer. Updated June 18, 2019. Accessed July 1, 2019. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/lung>
79. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an openlabel, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213–222.
80. Wittgen BP, Kunst PW, van der Born K, van Wijk A, Perkins W, Pilkiewicz F, et al. Phase I study of aerosolized SLIT cisplatin in the treatment of patients with carcinoma of the lung. *Clin Cancer Res.* 2007;13(8):2414–2421.
81. Goss G, Shepherd FA, Laurie S, Gauthier I, Leigh N, Chen E, et al. A phase I and pharmacokinetic study of daily oral cediranib, an inhibitor of vascular endothelial growth factor tyrosine kinases, in combination with cisplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Eur J Cancer.* 2009;45(5):782–788.
82. Laurie SA, Gauthier I, Arnold A, Sepherd F, Ellis P, Chen E, et al. Phase I and pharmacokinetic study of daily oral AZD2171, an inhibitor of vascular endothelial growth factor tyrosine kinases, in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: The National Cancer Institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol.* 2008;26(11):1871–1878.
83. Salhi B, Demedts I, Simpelaere A, Decraene S, Vermaelen K, Surmont V, et al. Endurance and resistance training in radically treated respiratory cancer patients: A pilot study. *Rehabil Res Pract.* 2010;2010:481546.
84. Tarumi S, Yokomise H, Gotoh M, Kasai Y, Matsuura N, Chans S, et al. Pulmonary rehabilitation during induction chemoradiotherapy for lung cancer improves pulmonary function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:569–573.
85. Westbrook KC, Ballantyne AJ, Eckler NE, Brown GR. Breast cancer and vocal cord paralysis. *South Med J.* 1974;67(7):805–807.
86. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol.* 2004;73(2):119–131. *Cancer.* 1975;35(6):1537–1544.
87. Takimoto T, Saito Y, Suzuki M, Nishimura T. Radiation-induced cranial nerve palsy: hypoglossal nerve and vocal cord palsies. *J Laryngol Otol.* 1991;105(1):44–45.
88. Crawley BK, Sulica L. Vocal fold paralysis as a delayed consequence of neck and chest radiotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;153(2):239–243.
89. Kang K, Okoye C, Patel R, Siva S, Biswas T, Ellis R, et al. Complications from stereotactic body radiotherapy for lung cancer. *Cancers.* 2015;7(2):981–1004.
90. Shultz DB, Trakul N, Maxim PG, Diehn M, Loo BW Jr. Vagal and recurrent laryngeal neuropathy following stereotactic ablative radiation therapy in the chest. *Pract Radiat Oncol.* 2014;4(4):272–278.

REVIEW

The Voice in Lung Cancer

N. Baltayiannis¹, Pavlos Sarof²

¹Director of Department of Thoracic Surgery and ²Director of Otolaryngology–Head and Neck Department, Anticancer “Metaxa” Hospital Piraeus, Greece

ABSTRACT

The voice is the mirror, the reflection of good health and prosperity. However, its importance is often neglected in cancer patients when the disease directly affects the vocal properties resulting in suffering from psychosomatic and emotional disorders. Changes in the volume and quality of the voice are sometimes a degree of disability. Dissatisfaction overwhelms and encircles many patients who use their voice as a professional supply, singers, teachers, doctors, lawyers, chanters and others. The impact of dissatisfaction on quality of life is a significant obstacle to social reintegration. Lung cancer affects the vocal abilities of patients when the recurrent laryngeal nerve is infiltrated or when it reduces respiratory function. Mediastinoscopy can rarely be responsible for paralysis of the vocal cords. Lung cancer surgery causes a reduction in the lung parenchyma and therefore reduces respiratory adequacy. Rupture or cross-section of the recurrent nerve, mainly in operations of the left hemithorax, resection or lymph node dissection, causes temporary or permanent paralysis of the vocal cords. Chemotherapy and radiotherapy, complementary therapies in lung cancer patients, cause hoarseness due to ischemic lesions or the development of adhesions and scar tissue that clogs and inactivates the laryngeal nerve causing dysphonia.

Keywords: Voice, Lung cancer, Dysphonia

N. Baltayiannis, P. Sarof. The Voice in Lung Cancer. *Scientific Chronicles* 2022; 27(1): 21-38
