



УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ  
СА ПРИВРЕМЕНИМ СЕДИШТЕМ У  
КОСОВСКОЈ МИТРОВИЦИ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Југослав А. Гашић

**ОНКОЛОШКИ И ФУНКЦИОНАЛНИ  
РЕЗУЛТАТИ ЛЕЧЕЊА КАРЦИНОМА  
ЛАРИНКСА**

Докторска дисертација

Косовска Митровица, 2017.



UNIVERSITY OF PRISTINA  
TEMPORARY SETTLED IN  
KOSOVSKA MITROVICA

FACULTY OF MEDICINE

Jugoslav A. Gasic

**ONCOLOGICAL AND FUNCTIONAL  
RESULTS OF TREATMENT FOR  
LARYNEGAL CANCER**

Doctoral Dissertation

Kosovska Mitrovica, 2017.

**Ментор**

**Проф. др Рајко Јовић**

Медицински факултет

Универзитет у Новом Саду

**Чланови комисије:**

**Проф. др Вукашин Андрић**

Медицински факултет

Приштина-Косовска Митровица

Универзитет у Приштини

**Проф. др Рада Трајковић**

Медицински факултет

Приштина-Косовска Митровица

Универзитет у Приштини

**Датум одбране**

---

*Докторску дисертацију посвећујем*

*Ксенији и Софији*

## ***Захвалница***

*Ментору проф. др Рајку Јовићу дугујем неизмерну захвалност на подршци, труду и смерницама на изради ове докторске дисертације. Учитељу, врхунског стручног и научног искуства, који је несебично пренео своје знање, колеги који је створио услове да се спроведе ово истраживање, пријатељу који је подржао привођење крају ове студије.*

*Проф. др Вукашину Андрићу, који ме је увео у оториноларингологију, учествовао у формирању лекара, упућивао у научно истраживачки рад и неопходност константног напредовања, дугујем захвалност.*

*Мр сци Тањи Арбутини, логопеду са Клинике за болести ува, грла и носа, Клиничког центра Војводине у Новом Саду која је свакодневним радом и подршком омогућила практично извођење истраживања, срдечно захваљујем.*

*Захваљујем својој породици, на подршци, стрпљењу и разумевању, без које не би било овог дела и која чини смисао свега.*

## Сажетак

**Увод:** Карцином ларинкса је један од најчесталијих малигнитета главе и врата. Последњих деценија је евидентан пораст преживљавања оболелих од било које врсте малигнитета, једино оболели од карцинома ларинкса имају за 4.54% слабије преживљавање у односу на период 70-тих и 80-тих година прошлог века. Популаризација нехируршких, орган презервирајућих метода је потенцијални узрок овог пада. Хируршке методе лечења карцинома ларинкса омогућавају добре онколошке резултате али и функционалне резултате, које могу компарирати резултатима нехируршких метода лечења карцинома ларинкса. Улога хирургије је последњих деценија потцењена и истраживање онколошких и функционалних резултата постигнутих хируршким лечењем карцинома ларинкса омогућава адекватније сагледавање проблема и одабир правог терапијског модела.

**Циљеви истраживања:** 1. Утврдити утицај социодемографских карактеристика, степена унапредовалости болести, патохистолошких карактеристика карцинома и типа примењене хируршке технике на укупно преживљавање и појаву рецидива. 2. Испитати функционалне резултате, глас и гутање, након примењених различитих типова ларингектомија.

**Материјал и методе.** Студија је проспективно-ретроспективна. У периоду праћења од 2002. до 2012. године анализирани су онколошки резултати лечења 844 болесника са ларингеалним карциномом. Проспективна студија је спроведена у периоду од 2015. до 2017. године и подразумевала је обраду гласа и гутања код 85 испитаника који су оперисани због ларингеалног карцинома. Ретроспективном студијом су анализиране социодемографске карактеристике карцинома ларинкса, степен унапредовалости болести, патохистолошке карактеристике тумора, примењени тип ларингектомије и њихов утицај на развој рецидива и преживљавање. Такође, анализирано је и преживљавање болесника са развијеним рецидивом, типом примењеног накнадног лечења и њиховог утицаја на коначни исход. Проспективна студија је подразумевала анализу функционалних

параметара, гласа и гутања, код болесника који су оперисани због карцинома ларинкса и код којих је спроведен комплетан рехабилитациони третман.

**Резултати.** Укупно трогодишње преживљавање оболелих од карцинома ларинкса је 82.21%. Просечно време до настанка смртог исхода је 16.07 месеци. Код 22.6% испитаника је дошло до развоја рецидива у трогодишњем периоду праћења. Просечно време до развоја рецидива је 12.6 месеци. Најчешће место рецидивирања ларингеалних карцинома су регионални лимфни чворови са 45%, затим локални рецидиви са 25.1%. Локализација туморског процеса, Т категорија, N категорија, стадијум болести и појава рецидива су мултифакторијалном анализом идентификовани као предиктори коначног исхода лечења ларингеалних карцинома. Најбољи функционални резултати са аспекта гутања се постижу ендоскопским хордектомијама и парцијалним вертикалним ларингектомијама. Најбољи функционални резултати са аспекта гласа се постижу ендоскопским хордектомијама и отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама типа I.

**Закључак.** Спроведеним истраживањем утврђена је онколошка ефикасност различитих типова хируршког лечења карцинома ларинкса. Било којим типом примењене ларингектомије постижу се одлични онколошки резултати и задовољавајући функционални резултати који су компарабилни са резултатима орган презервирајућих метода лечења ларингеалног карцинома. Улога хирургије у концепту лечења ларингеалних карцинома је потцењена.

**Кључне речи:** карциноми ларинкса, ларингектомија, онколошки резултати, преживљавање, рецидив, функционални резултати, глас, гутање.

## Abstract

**Introduction.** Larynx carcinoma is one of the most common malignancies of head and neck. In recent decades, there has been an increase in the survival of patients affected by any malignancy, and only those affected by larynx cancer have a 4.54% lower survival rate when compared to the period of the 70s and 80s of the last century. The popularization of non-surgical, organ-preserving methods is the potential cause for this decline. Surgical methods for the treatment of laryngeal cancer provide good oncological results as well as functional results, which could challenge the results of non-surgical methods for the treatment of laryngeal cancer. The role of surgery in recent decades has been underestimated, while the research of oncological and functional results achieved by surgical treatment of laryngeal cancer enables a more adequate understanding of the problem and the selection of the right therapeutic model.

**Research goals:** 1. Determining the influence of socio-demographic factors, the degree of disease progression, pathohistological features of the cancer, and the type of applied surgical technique on overall survival and recurrence. 2. Examining functional results, voice and swallowing, after applying different types of laryngectomy.

**Material and methods.** The study is prospective and retrospective. In the monitoring period from 2002 to 2012, the oncological results of the treatment of 844 patients with laryngeal carcinoma were analysed. The prospective study was conducted in the period from 2015 to 2017 and involved the treatment of voice and swallowing in 85 patients who underwent surgery for laryngeal cancer. The retrospective study analysed the socio-demographic factors of laryngeal cancer, the degree of disease progression, the pathohistological features of the tumour, the applied type of laryngectomy and their impact on recurrence and survival. Furthermore, the survival of patients with developed recurrence, the type of applied subsequent treatment and their impact on the final outcome were also analysed. The prospective study included the analysis of functional parameters, voice and swallowing, in patients who underwent surgery for laryngeal cancer and faced a complete rehabilitation treatment.

**Results.** The total three-year survival of patients with larynx carcinoma is 82.21%. The overall survival time is 16.07 months. In 22.6% of examinees, there was a development of recurrence in



the three-year follow-up period. The average time to develop recurrence is 12.6 months. The most common place of recurrence of laryngeal carcinoma is regional lymph nodes with 45%, followed by local recurrences with 25.1%. The localization of the tumour process, T category, N category, the stage of disease and recurrence were identified by multifactorial analysis as predictors of the final outcome of the treatment of laryngeal carcinoma. The best functional results from the aspect of swallowing are achieved by endoscopic chordectomies and vertical partial laryngectomies. The best functional results from the aspect of voice are achieved by endoscopic chordectomies and Type I open horizontal partial laryngectomies.

**Conclusion.** The conducted research has established the oncological efficacy of a variety of surgical treatments of laryngeal cancer. Any type of applied laryngectomy achieves excellent oncological results and satisfactory functional results that are comparable with the results of organ preserving methods for the treatment of laryngeal cancer. The role of surgery in the concept of laryngeal cancer treatment is underestimated.

**Key words:** laryngeal cancer, laryngectomy, oncological results, survival, recurrence, functional results, voice, swallowing.

## САДРЖАЈ

1. УВОД . . . . .	. 1
1.1. Историјат . . . . .	. 6
1.2. Ембриологија ларинкса . . . . .	. 7
1.3. Анатомија ларинкса . . . . .	. 7
1.3.1. Хрскавице ларинкса . . . . .	. 7
1.3.2. Мишићи ларинкса . . . . .	. 9
1.3.3. Васкуларизација ларинкса . . . . .	. 10
1.3.4. Инервација ларинкса . . . . .	. 10
1.3.5. Лимфни судови и дренажа ларинкса .. . . .	. 11
1.4. Хистолошка грађа ларинкса . . . . .	. 11
1.4.1. Хистолошка грађа гласница .. . . .	. 12
1.5. Топографска и клиничка анатомија ларинкса . . . . .	. 13
1.6. Анатомија хиоидне кости . . . . .	. 15
1.7. Анатомија хипофаринкса . . . . .	. 16
1.8. Физиолошке функције ларинкса . . . . .	. 17
1.8.1. Карактеристике гласа . . . . .	. 20
1.9. Малигни тумори ларинкса . . . . .	. 22
1.9.1. Епидемиологија карцинома ларинкса . . . . .	. 23
1.9.2. Етиологија карцинома ларинкса . . . . .	. 25
1.9.3. Патогенеза карцинома ларинкса . . . . .	. 25
1.9.4. Патохистолошке промене епитела ларинкса . . . . .	. 27
1.9.5. Клинички аспект карцинома ларинкса . . . . .	. 28
1.9.5.1. Карциноми супраглотиса . . . . .	. 29
1.9.5.2. Карциноми глотиса . . . . .	. 30
1.9.5.3. Карциноми субглотиса . . . . .	. 32
1.9.6. Метастазирање ларингеалних карцинома . . . . .	. 32
1.9.6.1. Лимфни систем врата . . . . .	. 33
1.9.7. TNM класификација карцинома ларинкса . . . . .	. 35
1.9.7.1. Анатомски спратови и субструктуре ларинкса у оквиру TNM класификације . . . . .	. 35
1.9.7.2. Клиничка T класификација тумора ларинкса и хипофаринкса . . . . .	. 36
1.9.7.3. N класификација регионалних лимфонодуса . . . . .	. 37
1.9.7.4. M класификација удаљених метастаза . . . . .	. 38
1.9.7.5. G класификација диферентованости карцинома . . . . .	. 38
1.9.7.6. R класификација присутног рецидива . . . . .	. 38
1.9.7.7. Стадијуми болести . . . . .	. 38
1.9.7.8. Специфичности и недостаци TNM класификације . . . . .	. 38

1.9.8. Дијагностички поступак ларингеалних карцинома . . . . .	39
1.9.8.1. Функционална дијагностика ларингеалних карцинома . . . . .	42
1.10. Лечење карцинома ларинкса . . . . .	43
1.10.1. Хирурушко лечење карцинома ларинкса . . . . .	44
1.10.1.1. Отворене хируршке технике . . . . .	45
1.10.1.1.1. Отворене парцијалне ларингектомије . . . . .	45
1.10.1.1.1.1. Отворене парцијалне вертикалне ларингектомије . . . . .	45
1.10.1.1.1.2. Отворене парцијалне хоризонталне ларингектомије . . . . .	50
1.10.1.1.1.3. Атипичне парцијалне ларингектомије . . . . .	54
1.10.1.1.2. Тотална ларингектомија . . . . .	55
1.10.1.2. Затворене хируршке технике (ендоскопске) . . . . .	58
1.10.1.2.1. Ендоскопске глотисне ларингектомије . . . . .	59
1.10.1.2.2. Ендоскопске супраглотисне ларингектомије . . . . .	63
1.10.2. Дисекције врата . . . . .	66
1.10.3. Терапија удаљених метастаза ларингеалних карцинома . . . . .	72
1.10.4. Терапија рецидивантног ларингеалног карцинома . . . . .	73
1.10.5. Нехируршка терапија ларингеалних карцинома . . . . .	73
1.10.5.1. Зрачна терапија . . . . .	74
1.10.5.2. Хемотерапија . . . . .	77
1.10.5.3. Хеморадиотерапија . . . . .	78
1.10.5.4. Фотодинамска терапија . . . . .	79
1.11. Постоперативни функционални дефицити и рехабилитација . . . . .	80
1.12. Онколошки резултати хируршког лечења ларингеалног карцинома . . . . .	85
2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА И РАДНА ХИПОТЕЗА . . . . .	87
2.1. Циљеви истраживања . . . . .	87
2.2. Радне хипотезе . . . . .	88
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА . . . . .	89
3.1. Испитаници . . . . .	89
3.2. Методологија . . . . .	90
3.2.1. Ретроспективна студија . . . . .	90
3.2.2. Проспективна студија . . . . .	91
3.2.3. Статистичка обрада . . . . .	92

4. РЕЗУЛТАТИ	. 94
4.1. Ретроспективна анализа онколошких резултата лечења	
карцинома ларинкса	. 94
4.1.1. Социодемографски подаци испитаника	. 94
4.1.1.1. Структура испитаника по полу	. 94
4.1.1.2. Старосна структура испитаника	. 94
4.1.1.3. Постојање штетних навика	. 96
4.1.1.3.1. Пушење дувана	. 96
4.1.1.3.2. Конзумација алкохола	. 97
4.1.1.4. Степен образовања испитаника	. 98
4.1.2. Симптоматологија карцинома ларинкса	. 99
4.1.3. Локализација карцинома ларинкса	. 101
4.1.4. TNM категорисање тумора	. 106
4.1.4.1. T категорија	. 106
4.1.4.2. N категорија	. 115
4.1.4.3. G категорија	. 122
4.1.4.4. Стадијум болести	. 125
4.1.5. Оперативни третман	. 129
4.1.5.1. Ларингектомије	. 129
4.1.5.2. Дисекције врата	. 140
4.1.5.3. Преоперативна трахеотомија	. 150
4.1.6. Постхируршки третман	. 154
4.1.7. Специфичности ХП налаза	. 155
4.1.7.1. Број позитивних лимфних чворова врата	. 155
4.1.7.2. Екстракапсуларно ширење	. 156
4.1.7.3. Периваскуларна и перинеурална инфилтрација	. 157
4.1.8. Рецидиви	. 158
4.1.8.1. Појава рецидива	. 158
4.1.8.2. Место рецидивирања	. 164
4.1.8.3. Рецидив и тип примењене ларингектомије	. 167
4.1.8.4. Регионални рецидив и дисекција врата	. 170
4.1.8.5. Рецидив и преоперативна трахеотомија код болесника са начињеном тоталном ларингектомијом	. 173
4.1.8.6. Рецидив у односу на статус постхируршког третмана	. 173
4.1.8.7. Третман рецидива	. 176
4.1.9. Укупно преживљавање OS	. 177
4.1.9.1. Укупно преживљавање у односу на социодемографске карактеристике	. 177
4.1.9.2. Укупно преживљавање у односу на примарну локализацију карцинома	. 178

4.1.9.3. Укупно преживљавање и DFS у односу на TNM статус .	179
4.1.9.4. Укупно преживљавање у односу на оперативни третман . . . . .	184
4.1.9.5. Укупно преживљавање у односу на постхируршки третман . . . . .	186
4.1.9.6. Укупно преживљавање у односу на специфичност ХП налаза . . . . .	186
4.1.9.7. Укупно преживљавање у односу на појаву рецидива .	187
4.1.10. Испитивање потенцијалних предиктора крајњег исхода .	188
4.2. Резултати проспективне студије функционалног испитивања гласа и гутања . . . . .	189
4.2.1. Анализа гласа . . . . .	189
4.2.2. Анализа гутања . . . . .	197
<b>5. ДИСКУСИЈА . . . . .</b>	<b>199</b>
5.1. Ретроспективна анализа онколошких резултата лечења карцинома ларинкса . . . . .	200
5.1.1. Социодемографски подаци испитаника . . . . .	200
5.1.1.1. Структура испитаника по полу . . . . .	200
5.1.1.2. Старосна структура испитаника . . . . .	201
5.1.1.3. Присуство штетних навика испитаника . . . . .	202
5.1.1.4. Степен образовања испитаника . . . . .	203
5.1.2. Симптоматологија карцинома ларинкса . . . . .	204
5.1.3. Локализација карцинома ларинкса . . . . .	205
5.1.4. TNM категорисање тумора . . . . .	208
5.1.4.1. Т категорија . . . . .	208
5.1.4.2. N категорија . . . . .	212
5.1.4.3. G категорија . . . . .	215
5.1.4.4. Стадијум болести . . . . .	217
5.1.5. Оперативни третман . . . . .	218
5.1.5.1. Ларингектомије . . . . .	219
5.1.5.2. Дисекције врата . . . . .	224
5.1.5.3. Преоперативна трахеотомија . . . . .	229
5.1.6. Постхируршки третман . . . . .	230
5.1.7. Специфичности ХП налаза . . . . .	231
5.1.7.1. Број позитивних лимфних чворова . . . . .	232
5.1.7.2. Екстракапсуларно ширење . . . . .	232
5.1.7.3. Периваскуларна и перинеурална инфилтрација . . . . .	233
5.1.8. Рецидиви . . . . .	234
5.1.8.1. Појава рецидива . . . . .	234

5.1.8.2. Место рецидивирања . . . . .	. 237
5.1.8.3. Рецидив и тип ларингектомије . . . . .	. 239
5.1.8.3.1. Рецидиви након хордектомија . . . . .	. 240
5.1.8.3.2. Рецидиви након парцијалних ларингектомија (парцијалне вертикалне и супраглотисне ларингектомије)	. 241
5.1.8.3.3. Рецидиви након СНЕР, СНР и $\frac{3}{4}$ ларингектомија . . . . .	. 244
5.1.8.3.4. Рецидиви након „near total” ларингектомија	. 246
5.1.8.3.5. Рецидиви након тоталних ларингектомија	. 247
5.1.8.3.6. Рецидиви након фаринголарингектомија	. 249
5.1.8.4. Регионални рецидив и дисекција врата . . . . .	. 249
5.1.8.5. Рецидив и преоперативна трахеотомија . . . . .	. 254
5.1.8.6. Рецидив у односу на статус постхируршког третмана	. 254
5.1.8.7. Третман рецидива . . . . .	. 255
5.1.9. Укупно преживљавање OS . . . . .	. 257
5.1.9.1. Укупно преживљавање у односу на социодемографске карактеристике . . . . .	. 258
5.1.9.2. Укупно преживљавање у односу на примарну локализацију карцинома ларинкса . . . . .	. 259
5.1.9.3. Укупно преживљавање у односу на TNM статус . . . . .	. 259
5.1.9.4. Укупно преживљавање у односу на оперативни третман . . . . .	. 262
5.1.9.5. Укупно преживљавање у односу на постхируршки третман . . . . .	. 265
5.1.9.6. Укупно преживљавање у односу на специфичност ХП налаза . . . . .	. 265
5.1.9.7. Укупно преживљавање у односу на појаву рецидива	. 266
5.1.10. Испитивање потенцијалних предиктора исхода . . . . .	. 268
 5.2. Резултати проспективне студије функционалног испитивања гласа и гутања . . . . .	. 268
5.2.1. Анализа гласа . . . . .	. 269
5.2.1.1. Анализа гласа болесника са начињеним хордектомијама . . . . .	. 270
5.2.1.2. Анализа гласа болесника са начињеним отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип I . . . . .	. 275
5.2.1.3. Анализа гласа болесника са начињеним отвореним парцијалним вертикалним ларингектомијама . . . . .	. 277
5.2.1.4. Анализа гласа болесника са начињеним отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип II . . . . .	. 280

5.2.1.5. Анализа гласа болесника са начињеним тоталним ларингектомијама . . . . .	. 282
5.2.1.6. Компаративна анализа субјективних и објективних акустичких параметара и типова ларингектомија . . . . .	. 285
5.2.2. Анализа гутања . . . . .	. 288
5.2.2.1. Анализа гутања болесника са начињеним хордектомијама . . . . .	. 289
5.2.2.2. Анализа гутања болесника са начињеним отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип I . . . . .	. 290
5.2.2.3. Анализа гутања болесника са начињеним отвореним парцијалним вертикалним ларингектомијама . . . . .	. 291
5.2.2.4. Анализа гутања болесника са начињеним отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип II . . . . .	. 292
5.2.2.5. Анализа гутања болесника са начињеним тоталним ларингектомијама . . . . .	. 293
5.2.2.6. Компаративна анализа гутања различитих типова ларингектомија . . . . .	. 294
5.2.2.7. Хеморадиотерапија и њен утицај на гутање . . . . .	. 295
5.3. Завршна реч . . . . .	. 296
6. ЗАКЉУЧАК . . . . .	. 301
ЛИТЕРАТУРА . . . . .	. 304
ПРИЛОГ . . . . .	. 325

## 1. УВОД

Малигне болести прате човека кроз историју и представљају велики проблем данашњице јер са 22.9% представљају водећи узрок смртности у САД-у, одмах након болести срца са 23.6%. У популацији старости од 40 до 79 година представљају водећи узрок смрти.<sup>1</sup> Карциноми главе и врата спадају у најчесталије карциноме и представљају пети карцином по учесталости у свету.<sup>2</sup> По неким ауторима ларингеални карцином представља после карцинома усне дупље најчешћи карцином главе и врата са скромним уделом од 1% од свих новодијагностикованих малигних болести у 2008. години и 0.95% у 2016. години у САД-у.<sup>1,3</sup> Удео ларингеалног карцинома у 2017. години према „*Surveillance, Epidemiology and End Results – SEER*“ бази је 0.8%, а удео у морталитету од укупног броја карцинома је 0.6%.<sup>4</sup> По ауторима из јужне Кореје након карцинома штитне жлезде представља најчесталији карцином главе и врата.<sup>5</sup> Овакве разлике указују на различиту инциденцу ларингеалног карцинома у свету и географску дистрибуцију. У Европи је највиша инциденца у Мађарској и износи 8.5/100.000 становника а најнижа на Исланду 1/100.000. Највиши морталитет је у Молдавији и износи 4.7/100.000 годишње.<sup>6</sup> АП Војводина представља регион са високом инциденцијом ларингеалних карцинома и износи 16.1/100.000 и стопом морталитета од 10.1/100.000 становника.<sup>7</sup>

Информационо технолошки напредак друштва и развој науке није мимоишао ни медицину. Нова схватања, базична истраживања, модерна дијагностика и савремена терапија довеле су до значајног пада морталитета и морбидитета малигних болести. Национални Институт за карцином – „NCI“ у САД-у у оквиру SEER програма, представља најмодернију базу која се свакодневно употпуњује новим подацима и даје сваке године процену новодијагностикованих тумора и смрти услед тумора. У периоду од 2009. до 2012. године забележен је пад у инциденци карцинома од 3.1% код мушкараца. Сматра се да је то последица напретка у дијагностици, нарочито карцинома простате. Укупно преживљавање је са 49% код свих малигнитета 1975/77. подигнуто на 69% у периоду 2005/2011. Сви тумори бележе раст укупног преживљавања (најизраженије простата и малигнитети хематопоезног ткива) једино ларингеални карциноми бележе пад укупног преживљавања са 66%, колико је износило преживљавање 1975/77. и 1987/89. на 63% у периоду 2005/11. Овај пад



износи 4,54%.<sup>1</sup> Према тренутно доступном и најновијем податку петогодишње преживљавање износи 60.7% у периоду 2007/13.<sup>4</sup> Hoffman и сар. наводе да је петогодишње преживљавање боље код 23 праћених карцинома, једино је код карцинома ларинкса присутан пад и то са 68.1% 1980/82 на 64.7% 1992/99.<sup>8</sup> Како је и Hoffman за извор користио базу података SEER, лако се закључује да је пад настављен.<sup>9</sup> Coleman и сар. објављују студију по којој је у Енглеској у периоду од 1986.-1999. присутно побољшање преживљавања код оболелих од ларингеалног карцинома у вредности од 3.3%. Тренд редукције морталитета је настављен у Енглеској са смањењем морталитета од 3.3% у периоду 1990. до 2006.<sup>10</sup>

Терапија карцинома ларинкса је различита и мењала се кроз време. Последњих декада бележи интензивне промене. Ларингеални карциноми се могу третирати хируршком приступом било стандардним парцијалним или тоталним ларингектомијама, било ендоскопским трансоралним ларингектомијама са или без ласера, радиотерапијом, хемотерапијом, хеморадиотерапијом, биолошком терапијом, савременом применом фотодинамске терапије, ласерске фотоангиолизе, употребе робот хирургије или комбинацијом поменутих терапијских модела.<sup>11</sup> У прошлости, хируршки приступ је представљао прихватљиви стандард у терапији ларингеалних карцинома са пратећом радиотерапијом код узрапредовалих туморских стадијума или позитивних лимфних чворова. Употреба ласера је омогућила презервацију органа и функције, смањила морбидитет и компликације, смањила трошкове и није имала значајног удела у побољшању укупног преживљавања. Последње три декаде се бележи пораст употребе нехируршких метода и последично смањење употребе хируршких метода у лечењу ларингеалног карцинома.<sup>8</sup> Hoffman и сар. сматрају да је популаризација нехируршких метода у лечењу ларингеалног карцинома настала након објављивања рандомизираних, контролних, клиничких студија од стране „*US Veteran Affairs Laryngeal Cancer Study*“ групе по којој је употреба хеморадиотерапије, као индукционе хемотерапије и накнадне радиотерапије, могућа и код узрапредовалих ларингеалних карцинома. Она омогућава орган презервацију и задовољавајуће преживљавање.<sup>12</sup> Ова студија је учинила да се многи ларингеални карциноми, који би се хируршки третирали тоталном ларингектомијом, подвргну хеморадиотерапији. Данас, у многим центрима хеморадиотерапија представља широко прихваћен вид иницијалног третмана узрапредовалих ларингеалних карцинома у циљу постизања органа презервације.<sup>2</sup> Hoffman и сар. налазе да популаризација хеморадиотерапије у

периоду након објављивања поменуте студије корелира са смањеним вредностима петогодишњег преживљавања. У периоду од 1988/90. до 1996. зрачна терапија бележи раст у терапији ларингеалних карцинома са 32% на 35.5%, а хемотерапија у истом периоду са 2% на 7.2%. Такође у својој студији налази пораст учешћа ендоскопских ларингектомија и смањење тоталне ларингектомије у терапији ларингеалних карцинома и примену мање агресивних хируршких интервенција врата у периоду када је регистровано смањење петогодишњег преживљавања. Иако закључује да је хируршки приступ бољи у терапији узнапредовалих карцинома ларинкса, оставља простора да закључци студије групе ветерана због несавршености студије нису погрешни.<sup>8</sup>

Хируршке технике су временом изгубиле на значају и скрајнуте су у други план или резервисане као *salvage* хирургија. Сматра се да хируршке технике било отвореним приступом или ендоскопске ларингектомије имају добре онколошке резултате али слабе функционалне резултате и да су постоперативно присутни у већој или мањој мери проблеми са фонацијом, гутањем и дисањем. Нехируршке методе су од стране појединих аутора наметнуте као орган презервирајуће јер њиховом применом болесник има сачуван орган и његове функције су у мањој мери ледиране. Бољи су функционални резултати, глас, гутање и дисање. Међутим, примена хеморадиотерапије иде са могућом појавом ране и касне токсичности. Појава мукозитиса, дисгеузије, ксеростомије, фиброзе, остеорадионекрозе, ототоксичности, нефротоксичности, неуротоксичности, појава посттерапијског едема и фиброзе може довести до дисфагије и промуклости а на терену озраченог ткива некада није лако уочити развој рецидива. „Примена орган презервирајућих метода не осигурава увек функцију ларинкса” (цитат Troiti).<sup>13</sup>

Иако је објављено доста студија о резултатима појединих терапијских приступа у лечењу ларингеалног карцинома данас не постоји општи консензус о првом терапијском избору. Према националном водичу за канцер (*National Comprehensive Cancer Network guidelines*) стадијуми I и II ларингеалног карцинома (TisN0M0, T1N0M0 и T2N0M0), који су прихваћени од стране многих аутора као рани карциноми ларинкса, се могу подједнако добро третирати било примарном хируршком терапијом било зрачном терапијом. Хируршка терапија подразумева ендоларингеалне ларингектомије као јефтиније, са мање морбидитета, мање потенцијалних компликација, бољих функционалних резултата од стандардних отворених хируршких

техника.<sup>2,14</sup> Орган презервација и примена нехируршких терапијских метода код узнапредовалих карцинома је контроверзна. Иако постоји велики број студија које популаришу поједине приступе, не постоје студије које директно упоређује ефикасност и постоперативну функционалност. Сматра се да је због велике пријемчивости појединих лекара једном терапијском моделу немогуће спровести једну такву комплетну студију. Као последица постоје географске разлике у примени појединих видова терапије па је тако у Канади и Великој Британији примарна примена зрачне терапије водећи избор. У Великој Британији се Т3 глотисни карцином у 96% случајева примарно третира зрачном терапијом док се Т4 карцином у Онтарију/Канада и Великој Британији зрачи у 17-27%. У САД-у постоји разлика међу државама у примени појединих терапијских модела па је тако у Масачусетсу и Њу Јорку примена примарно хируршке терапије код Т3 карцинома доминантна а зрачна терапија се примењује у 7-18% случајева док се Т4 карцином третира зрачном терапијом у мање од 3% случајева у САД-у.<sup>2</sup>

Популаризацијом орган презервације хирургија је скрајнута али је њена примена значајна и када је примарно примењена радиотерапија, хемотерапија или хеморадиотерапија. Велики број студија показује слабију локорегионалну контролу болести орган презервирајућим методама. Присутност рецидива представља даљи терапијски проблем и примена хирургије као *salvage* хирургије је неопходна. Применом примарно хеморадиотерапије је могућ локорегионални рецидив у 18-20% случајева. Примена *salvage* хирургије код појаве рецидива након иницијално третираног ларингеалног карцинома хеморадиотерапијом је такође контроверзна.<sup>15</sup> У студији Ganly-а и сар. је од праћених 662 пацијената, Т1 и Т2 категорије, 6.5% развило рецидив након примарне радиотерапије. Тоталном ларингектомијом је решено 1.06% иницијално тумора Т1 категорије и 3.32% свих Т1 и Т2 карцинома.<sup>16</sup> „Компромиси начињени услед емотивних разлога, да би се сачувао глас кога плућа покрећу, доводе до смртних исхода пацијената који можда не би умрли да им је урађена тотална ларингектомија“ (цитат De Santo).<sup>17</sup>

Последњих година је приметан тренд реевалуације хируршких метода. Хирургија ларинкса, чак и у ери орган презервације, има значајну улогу јер омогућава бољу локалну контролу болести, уз адекватну реконструкцију омогућава задовољавајуће функционалне резултате и нема ране и касне токсичности као након хеморадиотерапије. Упркос порасту популарности орган презервирајућих метода улога

примарно примењене хирургије је веома значајна. Хирурзи су кључни фактори у мултидисциплинарном приступу одабира адекватне терапије за ларингеалне карциноме.<sup>2,18,19</sup> „Чак иако су орган презервирајуће методе успешне, ризик од појаве ране или касне токсичности (укључујући ларингеалну дисфункцију познату као „*frozen larynx*“) морају бити озбиљно разматране“ (цитат Hörmann).<sup>2</sup>

Објављене су и студије које се конфронтирају претходно поменути и које показују да примена орган презервирајућих метода лечења ларингеалног карцинома омогућава готово исте онколошке резултате и да се у случају појаве рецидива применом хирургије постижу резултати који су компаративни са иницијалном применом хирургије.<sup>16,20,21</sup>

Хируршки приступ лечења карцинома ларинкса омогућава бољу локорегионалну контролу, укупно и специфично преживљавање. Функционални резултати не морају бити лоши, нарочито одабиром адекватне хируршке технике и реконструкције. Могућност да се након примене нехируршких, орган презервирајућих метода, развије рана и касна токсичности, слабији онколошки резултати као и могућности да се након хирургије може применити зрачна терапија, а да након зрачне терапије примена хирургије носи ризик, наметнула је потребу реевалуације хируршког третмана ларингеалног карцинома. У том смеру, Ang и сар. наводе препоруке, усвојене на интернационалном панелу, у циљу развоја водича, по којима би се будуће студије могле дизајнирати. У будућим студијама требало би укључити испитанике са Т3 и Т2 карциномима ларинкса који нису подесни за парцијалну ларингектомију, како би се дошло до компарабилних резултата.<sup>22</sup> Т1 карциноми и Т2 карциноми који се могу третирати парцијалном ларингектомијом би били искључени из студије, старији од 70 година такође и Т4 карциноми код којих је *salvage* хирургија неопходна. Праћење функционалних резултата треба ограничити на анализу гласа и гутања. Овим би се омогућило да у пољима у којима има највише контроверзи, а то је примена терапијског модела код узнапредовалог тумора и поремећај функција, дође до релевантних закључака.<sup>22</sup>

„Најбољи начин лечења карцинома ларинкса није једнострано одабир третмана, нити само хирургијом, нити само зрачном терапијом, нити њиховом комбинацијом, већ одабир оних метода лечења које дају максимум наде ка оздрављењу, уз максимално респектовање функција ларинкса“ (цитат Крејовић).<sup>23</sup>

## 1.1. Историјат

Први подаци о карциномима ларинкса датирају још из античког доба. Прегледом литературе се могу уочити подаци о веома раним интервенцијама на ларинксу како на блиском истоку тако и у Европи. Са развојем медицине синхроно долази и до напретка у дијагностици и приступу у лечењу карцинома ларинкса па се између осталих издвајају следећи подаци:

1704. Morgagni је при обдукцији дијагностиковао први карцином ларинкса.

1810. Desault – оперише ларинкс тако што отвара његов лумен

1837. Albers – уздужно отвара ларинкс и врши каутеризацију тумора сребро нитратом

1871. Mackenzie – уводи биопсију ларинкса

1871. Scalco – прва ларингектомија

1873. Billroth – извео је прву тоталну ларингектомију код рака грла

1875. Bottini – реферише тоталну ларингектомију са десетогодишњим преживљавањем и од тада је ова метода широко прихваћена у лечењу рака ларинкса.

1876. Mass – прва хемиларингектомија

1880. Kocher – прва хоризонтална ресекција ларинкса приступом изнад хиоидне кости

1901. Dobson – лечи прве пацијенте РТГ зрацима

1909. Bartels – описује лимфне путеве и жлезде

1911. Killian – уводи суспензиону директоскопију

1944. Denoix – уводи идеју TNM класификације

1947. Alonso – уводи хоризонталне парцијалне ларингектомије

1961. Kleinsasser – уводи директну ларингомикроскопију у дијагностику карцинома ларинкса

1980. Steiner – популарише ласерску хордектомију

1980. Pearson – уводи „near total“ ларингектомију.<sup>23,24</sup>

## 1.2. Ембриологија ларинкса

Ларинкс као део горњих дисајних путева се ембриолошки развија из дигестивног тракта. У преембрионалном периоду (до 20 дана) се формира примитивно ждрело из примарног црева које је у рostrалном делу затворено букофарингеалном мембраном. На латералним зидовима ждрела се формирају шкржни луци са шкржним усецима и фарингеалним цевовима. Супраглотис се развија из букофарингеалног дела (IV бранхијалног лука) а глотис и субглотис из трахеобронхијалног цепа (V и VI бранхијални лук). Ова чињеница има своју важност и онколошку практичност, јер глотис представља ембриолошку баријеру између супериорне и инфериорне лимфне дренаже.<sup>25</sup> Коначна ларингеална шупљина се формира у феталном периоду. На крају трудноће ларинкс је дужине 20mm са формираним структурама и дијаметром лумена од 5mm.<sup>24</sup>

## 1.3. Анатомија ларинкса

Ларинкс је напаран, цеваст орган, смештен у средњој линији врата. Горња граница ларинкса је горња ивица епиглотиса. Доња граница ларинкса је доња ивица крикоидне хрскавице којим се ларинкс наставља на први трахеални прстен. Ларинкс је суспендован о хиоидну кост чиме је омогућена његова мобилност и флексибилност. Димензије ларинкса код одраслог човека износе око 8cm при чему је дужина од горње ивице епиглотиса до горње ивице гласница 5cm. Скелет ларинкса чине ларингеалне хрскавице којих има 16. Најзначајније су епиглотисна хрскавица, тиреоидна, крикоидна и аритеноидна хрскавица. Вокални наставак аритеноидне хрскавице и епиглотисна хрскавица су једине еластичне хрскавице, остале су хијалине.<sup>25,26</sup>

### 1.3.1. Хрскавице ларинкса

Епиглотисна хрскавица је облика листа са лингвалном и ларингеалном страном. Лингвална страна је са два латерална набора и једним средњим набором везана за базу језика и овим наборима омеђује валекуле. Ларингеална страна је пресвучена мукозом и субмукозним ткивом где постојање мањих пљувачних жлезда оставља трага на хрскавици у виду перфорације скелета. Епиглотисна хрскавица је од петиолуса повезана са углом тиреоидне хрскавице тиреоепиглотичним лигаментом. Са

епиглотиса полазе на аритеноиде ариепиглотисни набори и у функционалном погледу сачињавају први ларингеални сфинктер.

Тиреоидна хрскавица је непарна, највећа хијалина хрскавица која је састављена из две плоче спојене под различитим углом. Код мушкараца је угао спајања  $90^\circ$ , а код жена  $120$  степени. Латерално је тиреоидна хрскавица својим роговима спојена са крикоидном хрскавицом и са доње ивице полази тиреокрикоидна мембрана. На горњој ивици је припојена тиреохиоидна мембрана. Са унутрашње стране тиреоидне хрскавице припаја се тиреоепиглотични лигамент а нешто ниже са обе стране вестибуларни и вокални лигамент. Фузија ових влакана чини Бројлеов лигамент, која пенетрирају читаву дебљину тиреоидне хрскавице и досежу до спољашњег перихондријума.

Крикоидна хрскавица је једним својим делом прстенастог облика који даје чврст лумен ларинксу и заузима централно место у функцији ларинкса, док задњи плочасти део у облику четвороугла представља основу аритеноидним хрскавицама. Просечна дужина ламине крикоида је  $20\text{-}25\text{mm}$ .<sup>18</sup> Горња ивица крикоидног прстена је поменутом крикотрахеалном мембраном везана за доњу ивицу тиреоидне хрскавице која је у предњем делу задебљана и представља *ligamentum conicum*. Доња ивица крикоидне хрскавице је крикотрахеалном мембраном везана за први трахеални прстен.

Аритеноидне хрскавице су парне хрскавице, пирамидалног облика. База аритеноидне хрскавице је зглобљена за ламину крикоидне хрскавице и чине крикоаритеноидни зглоб чији су покрети ротације и клизања најзначајнији у функцији фонације и респирације. Од базе према напред проминира вокални наставак на коме се припаја вокални лигамент и вокални мишић. Према латерално се налази мишићни наставак на коме се припајају задњи и латерални крикоаритеноидни мишићи. На предње-латералној страни се налази триангуларна јамица за припој вестибуларног лигамента. Медијална страна је прекривена мукозом и чини задњу трећину картилагинозног дела глотиса.

Санторинијева и Врисбергова хрскавица својим постојањем дају специфичност морфологији ларинкса на тај начин што корникулатна хрскавица подиже задњи део ариепиглотског набора у коме је нешто испред смештена и Врисбергова хрскавица али је њихово постојање са функционалног аспекта мање битно.

### 1.3.2. Мишићи ларинкса

Мишићи ларинкса се могу поделити на спољашње и унутрашње.

Спољашњи мишићи ларинкса повезују гркљан са околним структурама врата, хиоидном кости, базом језика, доњом вилицом и омогућавају његову мобилност током говора и гутања. Спољашњи мишићи ларинкса се деле у две групе и то на инфрахиоидне мишиће и супрахиоидне мишиће.

Инфрахиоидни мишићи ларинкса су: *m. sternothyreoideus*, *m. thyrohyoideus*, *m. sternohyoideus*, *m. omohyoideus*.

Супрахиоидни мишићи ларинкса су: *m. mylohyoideus*, *m. geniohyoideus*, *m. stylohyoideus*, *m. digastricus*, *m. stylopharyngeus*, *m. palatopharyngeus* и *m. salpingopharyngeus*.

Бројнија и снажнија група је група супрахиоидних мишића, оних који подижу гркљан, слабија група је инфрахиоидна група са малим учешћем у функцији гутања али значајном фонаторном функцијом.<sup>18</sup>

Унутрашњи мишићи ларинкса чине 25 сталних попречнопругастих мишића. Сви мишићи су парни изузев трансверзалног аритеноидног мишића. Деле се према функцији на:

Затвараче и отвараче лумена гркљана: *m. interarythenoideus pars obliqua*, *m. aryepiglotticus*.

Одмицаче гласница: *m. cricoarythenoideus posterior* s. *m. posticus*

Примицаче гласница: *m. cricoarythenoideus lateralis*, *m. interarythenoideus*, *m. thyroarythenoideus*.

Затезаче гласница: *m. cricoarythenoideus anterior*, *m. thyroarythenoideus*.

Примарна функција унутрашњих ларингеалних мишића је респирација и фонација док им је улога у деглутацији секундарна јер својом контракцијом делују као сфинктери.



### 1.3.3. Васкуларизација ларинкса

Артеријску васкуларизацију ларинкса обезбеђују горња и доња ларингеална артерија. Горња ларингеална артерија потиче од горње тиреоидне артерије која потиче из стабла *a. carotis externa-e*. Доња ларингеална артерија потиче од доње тиреоидне артерије из *Truncus thyreocervicalis-a*. Горња ларингеална артерија иде дубоком страном тиреохиоидног мишића и заједно са унутрашњом граном горњег ларингеалног живца пробија тиреохиоидну мембрану међусобно се анастомозирајући са истоименом артеријом супротне стране као и доњом ларингеалном артеријом која се одваја у висини доње ивице тиреоидне жлезде, пење се уз трахеју заједно са рекурентним живцем и улази у ларинкс испод доње ивице доњег констриктора ждрела.

Венска васкуларизација прати истоимене артеријске елементе и одводи венску крв преко горње тиреоидне вене, фацијалне вене у унутрашњу југуларну вену, и доње тиреоидне вене преко брахиоцефаличне и делом средње тиреоидне вене у унутрашњу југуларну вену.<sup>26</sup>

### 1.3.4. Инервација ларинкса

Периферну инервацију ларинкса чине горњи и доњи ларингеални живац који су огранци *n. vagus-a*. Оба нерва су мешовита па се сензитивна инервација завршава у истостраном *n. solitarius-u* а моторна потиче из *n. ambiguus-a*.<sup>26</sup>

#### *N. laryngeus superior*

Настаје одвајањем од екстракранијалног дела *n. vagus-a* испод доње ивице доњег вагусног ганглиона (*ganglion nodosum*) и иде иза обе каротидне артерије, а затим креће напред између унутрашње каротидне артерије и бочне стране ждрела и изнад великог рога хиоидне кости се дели на две гране: спољашњу и унутрашњу. Спољашња грана заједно са горњом ларингеалном артеријом и венком иде према ларинксу. У половини случајева пенетрира тиреофарингеални део констриктора ждрела. Унутрашња грана се увлачи између тиреохиоидног мишића до тиреохиоидне мембране где улази кроз отвор на њој заједно са артеријским и венским судовима. Одмах по уласку иде испод слузнице приформног синуса и дели се на горње гране које сензитивно инервишу слузницу епиглотиса и суседног дела базе језика, средње гране која инервише слузницу горњег и средњег спрата ларинкса и доње гране која инервише задњу страну гркљана.<sup>18,24</sup>

### *N. laryngeus inferior – recurrens*

Постоје различите варијације у месту одвајања повратног живца од *n. vagus-a*. Са десне стране се одваја у висини Т3 пршљена (у висини поткључне артерије) а са леве у висини Т5 пршљена (висина аорте). На свом путу ка гркљану оба нерва су смештена у простору између душника и једњака. Живци улазе у ларинкс у висини крикотиреоидног зглоба где се деле на две гране: моторну – за све унутрашње мишиће ларинкса (изузев крикотиреоидног мишића) и сензитивну за инервацију субглотиса и проксималног дела трахеје. Десни повратни живац је краћи и то у просеку за 7cm од левог, али је леви већег дијаметра, те се сматра да се на тај начин синхронизује време стицања импулса обострано, собзиром на дужи пут импулса са леве стране.<sup>24</sup>

#### 1.3.5. Лимфни судови и дренажа ларинкса

Глотис представља део раздвајања супраглотиса од субглотиса, а обзиром да гласнице немају лимфних судова, глотис представља зону прекида лимфотока и са онколошког аспекта значајну карактеристику онемогућавања пропагације малигног процеса лимфотоком са ових структура. Супраглотисна лимфна дренажа је обимнија. Лимфа ларингеалне стране епиглотиса се дренира према лингвалној. Лимфни судови супраглотиса богато анастомозирају те доприносе потенцијалној укрштеној дисперзији метастаза. Лимфа издренирана из ове области завршава у лимфним чворовима регије II и III. Субглотисна лимфна дренажа је оскуднија од супраглотисне. Лимфни судови пробијају крикотиреоидну мембрану и уливају се у преларингеални лимфни чвор али и у претрахеалне и паратрахеалне лимфне чворове.<sup>24-26</sup>

#### 1.4. Хистолошка грађа ларинкса

Слузница ларинкса која покрива лингвалну страну епиглотиса, горњу половину ларингеалне стране епиглотиса, ариепиглотске наборе и гласнице је некератинизирајућег плочастослојевитог епитела. Преостала слузница ларинкса је псеудостратификованог цилијарног типа.

Лингвална страна епиглотиса и горња половина ларингеалне стране епиглотиса је покривена стратификованим сквамозним епителом веома сличним епителу у усној дупљи, са модификованим пљувачним жлездама које секретују мукус.

Гласне жице су прекривене стратификованим сквамозним епителом са ретким субмукозним жлездама.

Вентрикуларни набори и преостали део супраглотиса је прекривен цилијарним колумнарним епителом.

Субглотис је прекривен цилијарним колуминарним епителом са субмукозним жлездама типичним за трахеју и главне бронхије.

Хипофаринкс је покривен некератинизирајућим стратификованим епителом који садржи мукозне жлезде, богату лимфну дренажу и лимфоидне накупине.

Везе између различитих типова епитела могу бити прекинуте прелазним пољима и приказане „закрпама“ сквамозног епитела респираторним типом, нарочито код пушача.<sup>27,28</sup>

#### 1.4.1. Хистолошка грађа гласница

Hirano је 1977. описао јединствену полислојевиту структуру која се микроскопски састоји из пет делова и то свака са различитим механичким карактеристикама.<sup>29</sup> Ови слојеви гласница су поређани и описани од стране Hirano-а на следећи начин:

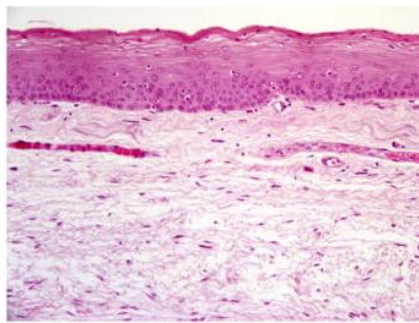
**Епителни слој** - одржава облик гласних жица, служи као иницијална баријера и заштита ткива у дубини, помаже у регулацији хидратације гласнице.<sup>29</sup> Епителни слој је просечне дебљине 0,05mm. Састављен је од епителних ћелија плочастослојевитог типа без орожавања. Нормална хистолошка грађа епитела гласнице подразумева 5 до 10 редова ћелија изнад базалне мембране. Базална мембрана је састављена из два слоја и то: *lamina lucida i lamina densa*.

**Суперфицијална ламина проприја (СЛП), Рајнкеов простор** - представља најповршнији слој ламине проприје. Састављен је од аморфне желатинозне супстанце која представља матрикс у коме има мало фиброзних и еластичних влакана.

**Интермедијарни слој ламине проприје (ИЛП)** - то је најдебљи слој ламине проприје. Састављен углавном од еластичних влакана и постепено прелази у наредни слој без јасно видљиве границе.

**Дубоки слој ламине проприје (ДЛП)** - заједно са претходним слојем представља вокални лигамент који се каудално наставља на еластични конус. Састоји се преодминантно од колагених влакана које без јасне границе прелазе у наредни мишићни слој.

**Мишићни слој** - то је слој састављен од попречно пругасте мускулатуре тироаритеноидног мишића са високо енергетским метаболизмом, богат митохондријама те својом контрактилношћу најдоминантније утиче на фонацију.



Слика 1. Приказ слузнице ларинкса - патохистолошки препарат обојен хематоксилин-еозином

### 1.5. Топографска и клиничка анатомија ларинкса

Ларинкс се анатомско-морфолошки, клинички али функционално дели на три спрата. Горњи је супраглотис, средњи је глотис и доњи је субглотис.

**Супраглотис** - клинички термин супраглотис односи се на део ларинкса изнад глотиса. Њега чини *aditus laryngis* (отвор између ларинкса и фаринкса), ларингеални вентрикулус (простор између лажних и правих гласних жица), вентрикуларни набори, ларингеална структура епиглотиса, аритеноидна хрскавица и ларингеални или медијални аспект ариепиглотисних набора. Вестибуларни набори се састоје од задебљале доње ивице квадрангуларне мембране прекривене мукозом. Вентрикулус је смештен између вентрикуларног набора и ламине штитине хрскавице где понекад досеже и до њене горње ивице. Латерално вентрикулус је ограничен од тироидне хрскавице тиреоепиглотисним мишићем који својом контракцијом потпомаже секрецију мукуса и протекцију гласних жица.<sup>25</sup>

**Глотис** или средњи спрат гркљана чине праве гласне жице, предња и задња комисура и *rima glottidis* између њих. *Rima glottidis* је фисура или пукотина између

гласних жица напред и аритеноидних хрскавица позади. *Rima glottidis* је подељена на два дела и то предњи интермембранозни који чини апроксимативно 3/5 антеропостериорне дужине и у основи је вокални лигамент и постериорни, интеркартилагинозни део, кога чини вокални наставак аритеноидне хрскавице. Просечни сагитални дијаметар ларинкса код новорођенчади је 0,7cm, код одраслих мушкараца 23mm а код жена 17mm. Место где се гласнице напред сусрећу је предња комисура. Фиброзна влакна вокалног лигамента пробијају ламину тиреоидне хрскавице и допиру до спољашњег перихондријума формирајући Бројлеов лигамент.<sup>25</sup> Предња комисура није само замишљена тачка споја гласница већ представља специфичан одељак ларинкса који припада глотисној етажи, али у онколошком смислу има трансглотични значај јер се у овај простор и из њега шире тумори гласница, моргањијевог вентрикулуса, вентрикуларног набора, инфрахиоидног епиготиса, субглотиса. То је нулта тачка ларинкса у којој се сустиче шест одељака ларинкса.<sup>23,24</sup> Предњој комисури припада поље од 5mm субглотисно, испод тачке спајања гласница и по 2mm сваке гласнице.<sup>24,30</sup>

**Субглотис** - горња граница субглотиса је 0.5cm ниже од слободне доње ивице гласница па све до доње ивице крикоидне хрскавице. Зидове чини у горњем делу крикотиroidна мембрана и лигамент а у доњем делу крикоидна хрскавица који су прекривени мукозом респираторног типа.<sup>25</sup>

Са клиничког аспекта значајни су делови ларинкса који имају одређене специфичности у пропагацији малигног процеса па се као посебни компартмани издвајају: преепиглотисни и параглотисни простор.

Преепиглотисни простор је ограничен позади предњом страном епиглотисне хрскавице, одоздо петиолусом и тиреоепиглотисним лигаментом, напред тиреоидном хрскавицом, тиреохиоидном мембраном и хиоидном кости. Горња граница је хиоепиглотисни лигамент. Бочно овај простор комуницира са параглотисним простором. Испуњен је поткожним масним ткивом и представља простор у који се шире туморски процеси епиглотиса.

Параглотисни простор је ограничен напред и бочно унутрашњим перихондријумом тиреоидне хрскавице, навише квадрангуларном мембраном, а доле еластичним конусом. Позади постоји комуникација са субмукозом пириформног синуса. Десни и леви параглотисни простор комуницирају напред непосредно испод

предње комисуре. Моргањијев вентрикулус дели параглотисни простор на два дела и то глотисно-параглотисни и супраглотисно-параглотисни простор.

### 1.6. Анатомија хиоидне кости

Подјезична или хиоидна кост је непарна кост смештена у горњем делу предње стране врата. То је једина кост у човечјем телу која се не зглобљава ни са једном другом кости. Без обзира на овај положај, она по свом ембрионалном пореклу припада костима лица. Вlakнастим спојем (*synostosis*) везана је за стилоидни наставак темпоралне кости и хрскавичави скелет гркљана. Мада је у целини потковичастог облика, на њој се разликују тело (*corpus*), два велика рога (*cornu majus*) и два мала рога (*cornu minus*).<sup>26</sup> Тело заузима централни и највећи део. Оно је лучног облика и спљоштено у антеропостериорном правцу. На предњој страни тела припаја се *m.geniohyoideus*, док се између његових снопова убацује се *m.hyoglossus*, затим *m.mylohyoideus*, *m.stylohyoideus* и апонеуроza *m.digasticus*-а. Предња страна је од задње стране тела хиоидне кости одвојена горњом и доњом ивицом. На горњој ивици се припаја тирохиоидна мембрана, *m.geniohyoideus* и *m.chondroglossus*. Дуж доње ивице припајају се *m.sternohyoideus*, *m.omohyoideus*, *m.thyrohyoideus*. Задња страна тела, одвојена је од епиглотиса тирохиоидном мембраном и растреситим масним ткивом. Велики рог је парни, дуги коштани наставак, који је у почетном делу хрскавичави, а касније окоштава. Задњи заобљени крај великог рога служи за припој *lig.thyrohyoideum*. На њима се припајају и *m.constrictor pharyngis medius*, *m.hyoglossus*, као и *m.thyrohyoideus*. Мали рог је парни мали, куполаст коштани наставак, усађен на споју великих рогова са телом хиоидне кости. Зглоб између малих рогова и тела постоји током целог живота и само изузетно постаје непокретан. На врховима малих рогова завршава се *lig.stylohyoideum*. На њима се припајају и *m.constrictor pharyngis medius*, *m.longitudinalis superior linguae* и *m.longitudinalis inferior linguae*. Осификација хиоидне кости, напредује из пет осификационих центара, с'обзиром да сваки део ове кости има свој посебни центар. Она најпре започиње у телу, крајем VIII месеца, затим у великим роговима крајем феталног доба, да би у малим роговима започела тек неколико година након рођења.<sup>26</sup>

### 1.7. Анатомија хипофаринкса

Хипофаринкс или ларингофаринкс је најнижи спрат ждрела у каудалном смеру. Одозго се наставља на орофаринкс и назофаринкс. Каудално се наставља у једњак. Постављен је превертебрално а иза гркљана. Део је дигестивног пута и има значајне анатомске, функционалне и патолошке корелације са ларинксом. Хипофаринкс је дужине 5cm и у кранијалном делу ширине 4cm, а каудалније долази до смањења његовог дијаметра па се настављајући на једњак његова димензија смањује на 1,5cm. Горња граница хипофаринкса је замишљена раван која пролази кроз горњу ивицу епиглотиса, доња граница хипофаринкса је раван која пролази кроз доњу ивицу крикоидне хрскавице. Хипофаринкс напред комуницира са ларинксом, а латерално је одвојен доњим констриктором ждрела од заједничке каротидне артерије, југуларне вене и *n. vagus*-а. Позади је превертебралном фасцијом одвојен од тела кичмених пршљенова и то од 3. до 6. цервикалног.<sup>25,26</sup>

Хипофаринкс је, упрошћено, мишићна цев обложена некератинизирајућим сквамозним стратификованим епителом. Ламина проприја садржи накупине лимфног ткива и мукосерозне жезде. Хипофаринкс је у непосредној вези са ларинксом и то са његовим тироидном и крикоидном хрскавицом. Мишићну подлогу хипофаринкса чини доњи констриктор ждрела са своја два дела и то: горњи тирофарингеални део и доњи крикофарингеални део. Специфичност доњег констриктора ждрела је да он у овом делу нема постериорни средње-линијски припој (*raphe posterior*) већ се мишићна влакна циркуларно настављају са једне половине на другу. Крикофарингеални мишић је главна компонента горњег езофагеалног сфинктера и својом тоничном контракцијом одржава стални ниво затварајућег притиска, приближавајући фаринкс ламини крикоида.<sup>25</sup>

Артеријска васкуларизација хипофаринкса потиче из спољашње каротидне артерије и то гранама које потичу из горње и доње тироидне артерије као и асцендентне фарингеалне артерије. Венска дренажа потиче из мноштва малих венских сплетова смештених субмукозно и завршавају се у средњим и дисталним деловима унутрашње југуларне вене.

Хипофаринкс има богату мукозну и субмукозну лифатичну капиларну мрежу која се дренира, како у не увек присутни ретрофарингеални Rouviérov лимфни чвор, и потом у лимфне чворове регије III и IV, тако и директно у поменуте лимфне чворове.

Пириформни синуси као и ретрокрикоидна регија се дренирају у паратрахеалну групу лимфних чворова, група VI и одатле даље у лимфатични систем грудне дупље.

Многобрајне нервне гранчице напуштају *n. vagus* у свом средњем цервикалном делу, кранијално се спајају са супериорним ларингеалним живцем и инервишу мускулатуру хипофаринкса. Ови нерви широко анастомозирају са нервним завршецима глософарингеалног живца градећи сплет који обмотава доњи констриктор ждрела.

### 1.8. Физиолошке функције ларинкса

Живот без ларинкса је могућ и то чини да ларинкс не спада у ред виталних органа али својим постојањем омогућава виталитет. Живот без ларинкса иако могућ свакако је отежавајућ. Многе ларингеалне функције, губитком ларинкса, нису присутне у свакодневном функционисању, доводећи до одређених потешкоћа. Са друге стране, поједине функције се могу надоградити од стране других органа. Функције ларинкса су следеће: респирација, деглутација, фонација, протекција али и рефлексна, емотивна, сфинктерска функција, секреторна као и функција стабилизације торакса. Филогенетски је свакако најмлађа фонацијска функција и она је секундарно адаптирана на респирацијску функцију.<sup>31</sup>

#### **Респирацијска функција**

Ларинкс је део горњих респираторних путева и као такав активно учествује у процесу дисања. Ларинкс представља и најужи део горњих дисајних путева. Пролазак ваздушне струје кроз ларинкс је пасиван али са могућношћу активне контроле у смислу прекида дисања. За несметано дисање је неопходан одговарајући положај гласница који синергистички обезбеђују сви ларингеални мишићи где у респирацији превагу односе абдуктори. Мирна респирација подразумева да је мембранозни део глотиса троугластог облика, а картилагинозни део четвртастог облика. Контракција постериорног крикоаритеноидног мишића доводи до абдукције гласница која при форсираном дисању заузима максимални абдукторни положај и уз контракцију крикотиреоидног мишића последично максимални промер риме глотидис и следствено најмањи отпор дисању.



## Гутање

Деглутацијска функција ларинкса је такође веома важна функција која није витална и која је могућа и без ларинкса. Гутање је веома сложена, компликована и координирана акција у којој синхроно учествује велики број мишића и нервних елемената. Само гутање као акција је вољна радња која кад је започета се обавља невољном каскадом мишићних контракција које се вољно не могу прекинути. У току дана човек гута око 600 пута (350 пута будан, 200 пута за време јела, 50 пута у сну).<sup>18</sup>

Гутање има неколико фаза и то:

- фазу оралне припреме хране (ситњење жвакањем, натапање пљувачком и припрема за гутање)
- оралну фазу
- фарингеалну фазу
- езофагеалну фазу.

Орална фаза гутања представља вољно померање хране ка задњем делу усне дупље. Просечно трајање ове фазе је 1 секунда и почиње оног тренутка када је залогај формиран. Проласком залогаја кроз *istmus faucium* и уласком истог у ждрело почиње наредна фаза.

Фарингеална фаза гутања се надовезује на претходну фазу и она је невољна. Остварује се кроз каскаду рефлексних контракција које имају за циљ сепарацију дисајних од дигестивних путева и пропулзију болуса у езофагус. Контракцијом меког непца и стварањем Пасавантовог испупчења на задњем зиду ждрела започиње контракција констриктора ждрела. Чврст болус бива транспортован до езофагуса контракцијом средњег и доњег констриктора ждрела док се течни болус уштрца контракцијом језичне мускулатуре и мишића истмуса.<sup>18</sup>

Езофагеална фаза почиње проласком болуса кроз горњи езофагеални сфинктер и подразумева пасажу болуса дуж једњака. Да би болус могао да уђе у једњак неопходна је релаксација крикофарингеалног сфинктера која се дешава у тренутку најјаче контракције констриктора ждрела. За један акт гутања који подразумева све поменуте фазе је неопходна како анатомско морфолошка очуваност свих мускулоскелетних структура тако и изванредну координацију нервномишићних структура.

## Фонацијска функција

Фонација је комплексна, интегрална функција људског организма за чију реализацију је потребна корелација свих фактора који учествују у продукцији гласа. Ова филогенетски најмлађа хумана функција је секундарно адаптирана на дисајну функцију.<sup>31</sup> Фонација је научена механичка радња. Према досадашњим схватањима органи фонације се деле на периферне које чине активатор, генератор и резонатор гласа и централне лоциране у централном нервном систему, али ова подела не може задовољити све анатомско-физиолошке захтеве јер се ови системи међусобно укрштају. Предложена је класификација органа фонације на оне који непосредну учествују у стварању гласа: активатор, генератор и резонатор гласа и оне који посредно учествују у развоју и контроли гласа. Продукција гласа подразумева продукцију довољног субглотисног притиска, адекватну контролу ларингеалне мускулатуре која продукује не само затварање глотиса, већ и одговарајућу тензију и дужину гласница. Када су сви поменути предуслови испуњени долази до продукције звука вибрацијом гласница.<sup>25,31</sup> Концепт „покрив-тело“ представљен од стране Hirano-а и Каките је прихваћен као модел продукције гласа.<sup>24,29</sup> Покров чини слузница и површински део ламине проприје, а тело чини вокални мишић. Тело гласнице чини хоризонталне покрете условљене контракцијом ларингеалне мускулатуре, а покров вертикалне покрете клизањем преко вокалног лигамента формирајући мукозни талас. Мишићни слој има активну, док остали слојеви имају пасивну улогу.<sup>24,25,29</sup> Процес почиње инспирацијом и последичним затварањем глотиса. Повећање субглотисног притиска се наставља док не досегне одређени ниво и ваздушна струја потекне између гласница. Када потекне струја, по концепту покрив-тело, узрокује формирање мукозног таласа епитела и површинског слоја ламине проприје преко вокалног лигамента и мишића. Формирани мукозни талас почиње инфраглотично и пропагира се кранијално преко слободне ивице гласница и латерално преко горње површине гласних жица. Фаза затварања почиње рострално са потпуно припојеним гласним жицама омогућавајући поновно повећање субглотисног притиска и понављање цикличног процеса.

## Протективна функција ларинкса

Ларинксна протективна функција је веома значајна јер системом тројног сфиктера спречава аспирацију страног тела (хране и течности) у доње дисајне путеве. Спуштање епиглотиса, скраћивање ариепиглотисних набора и приближавање

аритеноида представља први ниво протективне функције, валекуларни набори представљају други, а адукција гласница трећи ниво.

### **Рефлексна функција ларинкса**

Рефлексна функција ларинкса је основа претходно поменуте заштитне функције. Рефлексни механизми су састављени од адекватних аферентних сензорних импулса који потичу од мукозних рецептора, миотатичних и артикуларних рецептора који се путем оба ларингеална живца преносе аферентно и принципом рефлексног лука еферентним моторним преносом импулса до мускулатуре ларинкса доводе у најјачем облику до ларингоспазма или продукције кашља, апнеје, брадикардије или хипотензије.

### **Емотивна функција ларинкса**

Емотивна функција се огледа у специфичним анксиозним стањима немогућношћу уобичајене контроле тонууса ларингеалне мускулатуре и последичне промене карактеристика гласа. Особе у различитим стресним ситуацијама продукују глас који слушаоци доживљавају као измењен и лако препознатљив глас уплашене особе.

### **Функција стабилизације грудног коша**

Одсуство ове функције је најочљивије код ларингектомисаних особа где је немогуће или веома тешко могуће подизање торакалног притиска, ростралног притиска и стабилизације дијафрагме у циљу дефекације, подизању тежег терета или напињања.

#### **1.8.1. Карактеристике гласа**

Људски глас је звучни феномен који има своје физичке, физиолошке и музичке особине.

Физичке особине гласа су:

- Висина гласа се изражава бројем периодичних циклуса вибрација у секунди, изражава се у херцима (Hz) и означава основном фреквенцијом F0. Код мушкараца износи 120Hz а код жена је основна фреквенција виша и износи 240Hz.

- Јачина (интензитет) гласа се изражава у децибелима и представља субјективну перцепцију гласноће. Човек може да продукује звуке јачине од 30 до 110dB а јачина уобичајеног људског гласа је 50-70dB.

- Боја гласа (тембр) је најсложенија особина гласа и представља комплекс основног ларинксног гласа и виших хармоника.

Физиолошке карактеристике гласа су:

- Распон гласа који представља распон од најдубљег до највишег тона које може произвести испитаник. Укупни фреквентни опсег људског гласа је између 60Hz код басова до 1568Hz код сопрана, тј. између две и четири и по октаве.

- Регистри гласа су низ тонова истог квалитета произведени на исти начин.

- Импостација гласа је осећај који подразумева положај и активност фонацијских органа при чему се уз најмањи напор постиже оптималан глас.

- Атака гласа је начин почетка емитовања тона. Може бити мека, тврда, дахтава.

- Трајање фонације представља време фонације уз адекватан експиријум. Максимално фонацијско време (МРТ) вокала „а“ за мушкарце износи 25-35s, а за жене 15-25s. Вредности испод 10s су патолошке, а вредности изнад 25s се срећу код утренираних професионалаца.

Музичке особине гласа обухватају: музички распон гласа, класификацију певаног гласа, музички регистар гласа итд.

Испитивање гласа се може спровести субјективним и објективним методама. Слушна, субјективна перцепција гласа је могућа GIRBAS скалом.

- G - (grade) - укупан степен дисфоније
- I - (instability) - променљивост квалитета фонације
- R - (roughness) - храпавост гласа
- B - (breathiness) - пнеумофоничност
- A - (asthenicity) - слабост гласа
- S - (strain) - напетост

Сви параметри се исказују у три градуса и то тако да је: 1 - лако одступање, 2 - је умерено одступање а 3 - јако одступање.

Објективна анализа гласа је могућа уз примену различитих компјутерских програма за акустичку анализу гласа. Њима се може измерити и приказати:

- F0 - хабитуална вокална фреквенција
- mF0 – средња вредност F0
- SD – стандардна девијација F0
- Максимална и минимална вредност F0
- Jitter % - параметар који указује на варијабилност фреквенције у кратким интервалима
- Shimmer % - параметар који указује на варијабилност интензитета у кратким интервалима
- HNR (dB) *harmonic to noise ratio* – однос хармоника и шумних елемената
- SNR (dB) *signal to noise ratio* – однос звучних и шумних елемената

По Мумовић референтне вредности ових параметара су Jitter већи од 0,5%, Shimmer мањи од 3%, HNR већи од 12 dB, SNR 10-20 dB.<sup>24</sup>

### 1.9. Малигни тумори ларинкса

Ларинкс није поштеђен малигне алтерације. Напротив, малигни тумори ларинкса су чести и спадају у ред најчешћих тумора главе и врата. Најчешћи малигни тумор ларинкса је планоцелуларни карцином са учесталашћу од 95% у односу на све остале малигне туморе ларинкса. Сви остали тумори епиталног ткива као и тумори мезенхимског ткива су знатно ређи. Највећи део ове студије је посвећен управо овом карциному, етиологији, учесталости, дистрибуцији, начинима оперативног лечења и прогнози болести.<sup>32,33</sup>

Верукозни карцином чини други по учесталости ларингеални карцином са уделом од 1-4%. Карактеристика тумора је површинска кератинизација и егзофитични раст. Етиолошки у настанку тумора значај има HPV тип 16 и 18. Спада у туморе мање онколошке агресивности са ретким метастазирањем.

Карциносаркома – *Spindle cell carcinoma*. Чини мање од 1.5% учесталости ларингеалних карцинома. Захвата углавном глотис и разликују се хистолошки облици са више епителне компоненте до оних са већим карактеристикама саркома.

Папиларно сквамозни ларингеални карцином представља ретку варијанту ларингеалних карцинома који показује добру прогнозу. Постоји корелација са HPV инфекцијом.<sup>34,35</sup>

Базалоид сквамозни ларингеални карцином скоро препознат као ретка али агресивна варијанта планоцелуларног карцинома са предилекционим местима јављања на бази језика, хипофаринксу и ларинксу, нарочито на супраглотисном делу гркљана. Уобичајено се дијагностикује у узнапредовалој фази са удаљеним метастазама. Лоше је прогнозе. Последња истраживања су показала да рани стадијуми неоплазме имају мање агресивно понашање, слично планоцелуларном карциному.<sup>36</sup>

Лимфоепителијални карцином је изузетно редак ларингеални карцином. По Коскуну описано је само 34 случаја. Етиологије и понашања сличном епифарингеалном карциному.<sup>37</sup>

Неуроендокрини тумори ларинкса спадају у ред ретких ларингеалних тумора. Литературно описано 400 случајева, најучесталији је атипични карциноид који је слабо диферентован.<sup>24,38</sup>

Плеоморфни аденом, аденоидцистични карцином и аденокарцином представљају ларингеалне туморе порекла пљувачних жлезда са инциденцом мањом од 1%. Представљају агресивне туморе са брзим метастазирањем.<sup>38</sup>

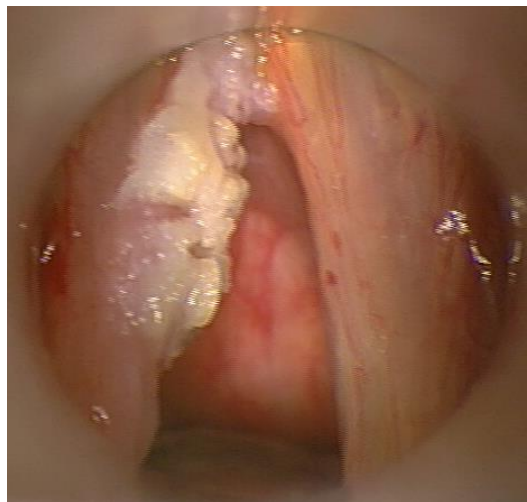
Малигни меланоми ларинкса као примарни меланоми ларинкса представљају клинички раритет. Само 53 случаја је приказано у медицинској литератури. Микроскопски је тумор састављен од полигоналних епителоидних ћелија измешаних са елонгираним вретенастим ћелијама. Већина ћелија се приказује са тамно браон цитоплазматским и једарним меланином. Спадају у ред тумора лоше прогнозе.<sup>39</sup>

Саркоми ларинкса представљају ретке ларингеалне туморе мезенхимског порекла са учесталошћу мањом од 1%. Међу најучесталијим је хондросарком. Спадају у ред тумора са лошом прогнозом због агресивног раста и брзог метастазирања.<sup>40</sup>

### 1.9.1. Епидемиологија карцинома ларинкса

Карциноми ларинкса после карцинома усне дупље представљају најучесталије карциноме главе и врата. Према различитим изворима различита је и учесталост ларингеалних карцинома. Према SEER бази учесталост новодијагностикованих

ларингеалних карцинома у 2017. години је процењена на 0.8%.<sup>4</sup> Други доступни подаци указују на стопу новоткривених ларингеалних карцинома од 2 до 5%.<sup>41</sup> У Европи у 2012. години чинили су 4% свих карцинома.<sup>23</sup> Постоје различитости у инциденцији карцинома ларинкса према географским ширинама па је инциденца веома ниска на Исланду, Јапану, Норвешкој док је висока у Шпанији, Италији, Мађарској, Француској, Бразилу и Албанији код жена.<sup>41-43</sup> У Војводини ови тумори чине 1-3% свих малигних тумора и 20% свих малигних тумора главе и врата. Војводина има високу инциденцију са 16.1 на 100.000. Стопа морталитета код мушкараца је 10.1/100.000.<sup>7</sup> По SEER бази у 55% случајева ради се о локализованом туморском процесу, у 22% је присутно метастазирање у лимфним чворовима врата, у 20% су присутне удаљене метастазе и 3% представља не категорисан карцином.<sup>4</sup> У свету је пик инциденције код мушкараца између 55. и 64. године живота са учесталošћу од 31.3%, медијана је 65 година.<sup>4</sup> Заступљенији је код мушкараца и то са 5.4/100.000 и жена 1.1/100.000. Однос мушкарци/жене је различит географски и креће се од 5/1 до 20/1. Последње декаде се овај однос помера у смислу смањивања разлике међу половима због све учесталијег ларингеалног карцинома код жена. Постоји значајна разлика у инциденцији ларингеалног карцинома по питању социоекономског статуса. Чешћи је у градској средини у односу на руралну и до 3 пута. Са проценом смртних исхода од 3660 у 2017. години у САД-у представља 0.6% свих смртних исхода. Са 29.7% смртности је присутан у старосној групи од 65-74. године.<sup>4</sup>



Слика 2. Карцином ларинкса

### 1.9.2. Етиологија карцинома ларинкса

Фактори као што су пушење и конзумација алкохола су јасно идентификовани као фактори који утичу на појаву ларингеалног карцинома. И пушење дувана и конзумација алкохола су дозно зависни узрочници ларингеалног карцинома. Сматра се да никотин није директни узрочник али полициклични ароматични угљоводоници и нитрозамини из дуванског дима јесу канцерогени. Ларингеални карцином се јавља код 1% непушача.<sup>44</sup> Конзумација жестоких алкохолних пића је значајна у развоју супраглотисних карцинома. Удружена конзумација жестоких алкохолних пића и пушења дувана повећава ризик од настанка ларингеалног карцинома 25 до 50 пута у односу на непушаче.<sup>45</sup> Малнутриција, лоша орална хигијена, витаминска дефицијенција, коморбидитетна стања (као цироза јетре и депресија имуног система) доприносе развоју канцерогенезе. Такође и инфекције херпес симплекс вирусом, хуманим папилома вирусом типа 6,11,16,18, гастроезофагеални рефлукс, анатомске малформације, Пламер-Вилсонов синдром, опекотине, експозиција јонизујућем зрачењу, азбестоза, изложеност никлу, формалдехиду, винил хлориду и бензопиренима се сматрају значајним етиолошким факторима.<sup>46</sup>

Значај генетских фактора у развоју ларингеалних карцинома је предмет истраживања. Идентификација маркера који би указивали на потенцијални развој канцерогенезе је значајна са аспекта превенције, скрининга и праћења ових пацијената.

### 1.9.3. Патогенеза карцинома ларинкса

Канцер се може посматрати као резултат акумулације сукцесивних генетских и епигенетских промена током којих се здрава ћелија трансформише у малигну, као последица немогућности контроле ћелијског циклуса, ангиогенезе, адхезије, трансмембранског слања сигнала, ДНК репарациониг система, стабилности генома и апоптозе. Избегавање ћелијске смрти, апоптозе, сматра се есенцијалном променом која узрокује малигну алтерацију.<sup>47</sup> Још је 1970. године Кер повезао механизам избегавања апоптозе са елиминацијом потенцијално малигнућ ћелија, хиперплазијом и туморском прогресијом.<sup>48,49</sup> Механизми којима се избегава програмирана ћелијска смрт се могу поделити на:

- Поремећен баланс проапоптотских и антиапоптотских протеина
- Смањена функција каспазе



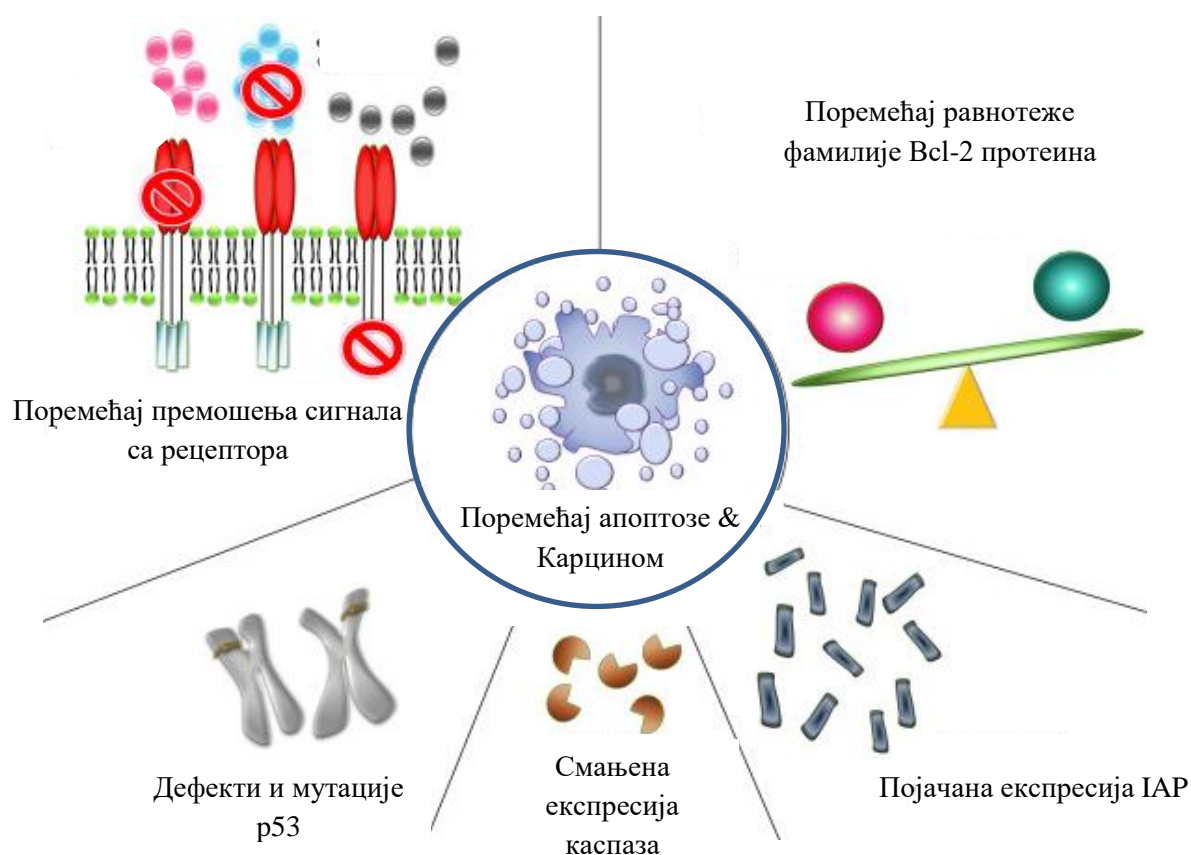
- Поремећено сигнализирање рецептора за смрт

У канцерогенези ларингеалних карцинома значајно место заузимају различите хромозомске алтерације које могу захватати тумор супресорске гене, као губитак 9p21 који садржи p16 ген и 17p13 где је p53 ген, активацију онкогена 11q13 који садржи CCND1 локус, као и факторе туморског раста и поремећаја рецептора за смрт ћелије као TGF и EGFR.<sup>49-52</sup>

P53 протеин, називан и тумор протеин 53 (TP53) је један од најпознатијих тумор супресор протеина кодиран од стране тумор супресор гена лоциран на кратком краку хромозома 17. Од његовог открића мноштво студија је изучавало његову улогу у канцерогенези. Његова улога није само у индукцији апоптозе већ има значајну улогу у регулацији ћелијског циклуса, развоју, диференцијацији и генској амплификацији, ДНК рекомбинацији, па се назива још и чуварем генома. Ендогено или егзогено узроковане мутације овог гена доводе до губитка његове заштитне функције и последичне канцерогенезе. Доказано је присуство мутације p53 гена код ларингеалних карцинома у различитом проценту.<sup>49-51</sup>

Циклин D1 је задужен за прогресију ћелијског циклуса и то нарочито у преласку из G1 у S фазу и у интеракцији је са циклин зависним киназама. Појачана експресија CCND1 гена увек антиципира алтерацију туморских ћелија, и у 85% корелира са унапредовалим стадијумом болести код ларингеалних карцинома.<sup>24,52</sup>

EGFR (епидермални фактор раста) представља фактор туморске прогресије и присутан је у 80-100% унапредовалих карцинома главе и врата. Повезан је са значајнијом агресивношћу карцинома. Инхибиција EGFR моноклоналним антителима спречава активацију тирозин киназе која доводи до стопирања ћелијског циклуса. Комбинована терапија антителима против EGFR, тзв. биолошком терапијом са медикаментима (цитостатицима) као цисплатин и доксорубицин, доводи до повећања радиосензитивности ових карцинома.<sup>53,54</sup>



Слика 3. Фактори који доводе до поремећаја апоптозе и развоја карцинома

#### 1.9.4. Патохистолошке промене епитела ларинкса

Хистолошка грађа здраве слузнице гласне жице подразумева око пет слојева ћелија на самој базалној мембрани, са ретким митозама, које идући ка површини мењају свој облик променом односа једро/цитоплазма. Ћелије на самој површини су оријентисане паралелно са базалном мембраном.

Хиперплазија подразумева повећање укупног броја ћелија која се микроскопски манифестује повећаним бројем ћелијских слојева. Може бити базална када је најдоминантније повећање броја базалних ћелија. Све ћелије задржавају микроскопске морфолошке карактеристике здравих ћелија.

Дисплазија подразумева очуван интегритет базалне мембране, нормалну матурацију површинских слојева али слабију оријентацију ћелија и повећану митотску активност као и увећање једара. Дисплазија првог степена подразумева промену доње трећине епитела. Умерена дисплазија или дисплазија другог степена захвата промене у дебљини 2/3 епитела, а јака или дисплазија трећег степена захвата читаву дебљину епитела.

Карцином *in situ* подразумева постојање малигнух ћелија које нису пробиле базалну мембрану. Малигне ћелије се приказују поремећеним односом једро/цитоплазма, слабијом матурацијом и организацијом, анизонуклеозом и присутним кератином на површини епитела. Најчешћи је налаз на гласницама код пацијената са раним знаковима болести и учествује са 1-13%. По Barns-у, потребно је 3 до 5 година да *Ca in situ* пређе у инванзивни карцином. На терену поља канцеризације могућа је удружена појава са инванзивним карциномом као и синхроним *Ca in situ* околних регија.<sup>38</sup>

Микроинванзивни карцином подразумева пробој базалне мембране али не више од 0,5mm и то без лимфне и васкуларне дренаже.

Суперфицијални карцином подразумева инванзивнији стадијум у односу на претходни али не више од 3mm урастања туморског ткива у ламину проприју.

Инванзивни карцином подразумева урастање карцинома у дубље слојеве ламине проприје, у мишић, хрскавицу.

Карцином ларинкса се макроскопски појављује у два облика и то:

- вегетантни (егзофитични), који карактерише мукозни раст
- инфилтративни (ендофитични), који карактерише субмукозни раст.

#### 1.9.5. Клинички аспект карцинома ларинкса

Ларингеални планоцелуларни карцином је најчесталији карцином ларинкса са прогнозом која се разликује од места локализације туморског процеса. Туморски процес се, у односу на локализацију, манифестује знацима болести које, у зависности од јављања, омогућавају дијагностику и препознавање болести у раним стадијумима болести и последично боље онколошке и функционалне резултате лечења. У односу на локализацију туморског процеса ларингеалне карциноме можемо посматрати као:

- карциноме супраглотиса
- карциноме глотиса
- карциноме субглотиса

### 1.9.5.1. Карциноми супраглотиса

Процентуални удео супраглотисних ларингеалних карцинома је различит и креће се од 30 до 35% тумора ларинкса у САД-у, до најчесталијих ларингеалних карцинома по неким студијама у Шпанији и Финској.<sup>38,55</sup> Патолошко-анатомски су најчешће добро до умерено диферентовани планоцелуларни карциноми.

Етиолошки узроци малигне алтерације су генерално исти са нешто значајнијом инциденцом ових карцинома код особа које екцесивније конзумирају жестока алкохолна пића што импликује вероватнију етиолошку повезаност алкохола са развојем карцинома овог дела гркљана.

Међу првим тегобама које пацијенти наводе јесте отежано гутање или болно гутање и то код унапредовалог стадијума болести, па је и прогноза супраглотисних карцинома слабија у односу на карциноме глотисне локализације. Постојање чвора на врату некада представља једину тегобу коју има пацијент и указује на склоност ових тумора да рано метастазирају. Промуклост се готово не јавља код ових карцинома док сама величина туморског процеса није значајна. Отежано дисање такође представља знак унапредовале болести.

Најчешћа локализација туморског процеса је база епиглотиса са 45-55%, венстрикуларни набор 12-33%, ариепиглотски набор 8-21%, венстрикулуси 4-7% и аритеноиди 5-6%.<sup>24,38,56</sup>

Просечно петогодишње преживљавање ових карцинома се разликује по литературним подацима и креће се од 65-80%.<sup>3,5,19,36</sup> По подацима *AJCC Cancer Staging Manual* петогодишње преживљавање за стадијум I износи 59%, стадијум II 59%, стадијум III 53%, стадијум IV 34%.<sup>56</sup>

Супраглотисни карцином се маргинално шири. Тумори инфрахиоидног епиглотиса се најчешће шире према напред кроз фенестрације на епиглотисној хрскавици у преепиглотисни простор. Тумори венстрикуларног набора се шире према предњој комисури, ариепиглотским наборима и епиглотису избегавајући венстрикулус. Карактеристика ових карцинома је да се тек унапредовали стадијуми шире на глотисну регију, највероватније као последица одсуства лимфних судова на нивоу глотиса, присуства субмукозних компартмана одвојених фиброзним елементима који представљају физичку баријеру ширењу туморског процеса као и ембриолошког

различитог порекла супраглотиса и глотиса. Тумори вентрикулуса се субмукозно шире и често бивају транслотисни. Узнапредовали супраглотисни карциноми често инфилтришу тиреоидну хрскавицу и пробијају је.

Супраглотисни карциноми се у односу на глотисне карциноме дијагностикују по правилу у узнапредовалом стадијуму болести. Понекад је први знак болести присуство метастаза на врату. Спадају у карциноме који најчешће метастазе дају у регији II и III, ретко у регију I и V, а у регију IV једино ако су метастазирали у регије II и III. Дају како ипсилатералне тако и билатералне метастазе. Укупна учесталост метастазирања супраглотисних карцинома у лимфне чворове врата се креће око 40% са порастом преваленце порастом T категорије и то од 10 до 57%. *Barns* наводи податке да T1 даје у 13% случајева метастазу на врату, а T2 чак 42%.<sup>24,38</sup> Присуство окултних метастаза по различитим ауторима иде до 26% негативних вратова и то од 0% код T1 до 40% код T4 категорије болести.<sup>57</sup>

#### 1.9.5.2. Карциноми глотиса

Аналогно супраглотисним карциномима инциденција глотисних карцинома је различита у Свету. Са 60-65% у САД-у до знатно ниже инциденције у Финској и Шпанији.<sup>38,55,58</sup>

Учесталост глотисног карцинома се не разликује у односу на страну, десну или леву. Најчешће захватају предње 2/3 гласнице, нешто ређе предњу комисуру 1-9%.<sup>38</sup>

Глотисни карциноми имају најбољу прогнозу јер своје присуство веома рано наглашавају промуклошћу која буди сумњу на њихово постојање. Најчешће се дијагностикују у почетним стадијумима. Што бољи систем здравствене заштите, са бољом здравственом просвећеношћу становништва доводи пацијенте лекару у почетном стадијуму болести. Са развојем болести и узнапредовалим стадијумима развија се опструкција дисајног пута са последичном диспнејом као и појавом метастатских промена на врату.

Карциноми глотиса дуго остају ограничени локално и то у зони Рајнкеовог простора. Одсуство лимфних судова глотиса као и готово непостојање мукозних жлезда дуго спречава туморску пропацију. Временом, тумор успева да се прошири и

тај процес врши у свим правцима, како екстраларингеално тако и у дубину ларингеалног ткива. Карцином гласнице обично креће са средине гласнице и ширећи се ка напред долази до предње комисуре. Анатомске карактеристике ове регије са постојањем Бројлеовог лигамента, који допире до спољашњег перихондријума штитасте хрскавице, чини сваки туморски процес ове регије потенцијално веома озбиљним. Само пробијање хрскавице чини да се тумор T1 категорије одмах класификује као T4a. Ширење тумора уназад захвата вокални наставак аритеноида, аритеноид или крикоаритеноидни зглоб са последичном анкилозом. Пропагација туморског процеса у дубину гласнице доводи до инфилтрације гласнице са првовремено смањеном покретљивошћу исте, а потом фиксације када је захваћеност тироаритеноидних мишића већа од 75%.<sup>24,29</sup> Карциноми гласнице се могу преко предње комисуре проширити на супраглотис и субглотис а знатно ређе то чине преко вентрикулуса када имају трансглотисни карактер. Хистоморфолошко понашање и туморски раст глотисних карцинома се може посматрати у три групе. Тумори предње трећине гласнице (укључују предњу комисуру) имају доминантни правац ширења вентрално. По студијама Nomerih-а у преко 50% случајева је инфилтрисана тироидна хрскавица. Осификациони процес ларингеалних хрскавица који почиње у касном адолесцентском добу и свој максимум досеже у шестој деценији живота, омогућава туморско ширење. Тумори средње трећине гласнице се доминантно шире ка латерално, по истој студији у мање од 20% захватају тироидну хрскавицу. Латерални део тироидне хрскавице се одупире туморској инвазији и процес ширења усмерава ка навише према вентрикуларном набору. Карциноми задње трећине гласнице показују раст у Моргањијев вентрикулус и захватају аритеноидну хрскавицу. По Nomerih-у у 60% ових тумора је захваћена аритеноидна хрскавица али и 80% Моргањијев вентрикулус. Инвазија субглотисног дела ларинкса је последица како суперфицијалног експанзивог ширења тако и унутрашњег, субмукозног раста. Инфилтрација крикотрахеалног лигамента омогућава пропагацију туморског процеса како паратрахеално тако и у штитну жлезду. Тумори задње трећине глотиса спадају у глотисне карциноме са лошом прогнозом.<sup>38,58</sup>

Укупно петогодишње преживљавање по стадијумима је следеће: за стадијум I износи 90%, стадијум II 74%, стадијум III 56% и стадијум IV 44%.<sup>58</sup>

Метастазирање глотисних карцинома корелира са степеном Т категорије и то код Т2 категорије у 5% случајева, код Т3 категорије у 18% случајева, и код Т4 категорије у 32%. Најчешће метастазе се јављају у регији II,III и IV.<sup>58</sup>

#### 1.9.5.3. Карциноми субглотиса

Карциноми субглотиса се представљају најмањом учесталашћу. У САД-у се инциденција ових тумора креће од 1-5%.<sup>38</sup> Гарас наводи инциденцију од 1,4% свих ларингеалних карцинома од чега је 20% Т1 и Т2 категорије, а 80% Т3 и Т4 категорије.<sup>59</sup>

Субглотисни карциноми су углавном средње до слабо-диференцирани, са често инфилтративном маргином.

Симптоматологија ових карцинома почиње са тек узнатредовалим стадијумима те се откривају у стадијумима III и IV. Најчешћи знак болести је диспнеја и појава чвора на врату. Својим растом захватају циркумференцију лумена субглотиса и крикоидни прстен. Преко прење комисуре се шире на глотис. Пробојем се шире на штитну жлезду и једњак.

Метастазирају у преларингеални лимфни чвор, а често и у паратрахеалну и ретрофарингеалну групу лимфних нодуса.

Укупно петогодишње преживљавање по стадијумима је: за стадијум I износи 65%, стадијум II 56%, стадијум III 47%, стадијум IV 32%. По различитим ауторима укупно преживљавање се креће од 25% до 52.9% и то за трогодишњи период праћења.<sup>24,59</sup>

#### 1.9.6. Метастазирање ларингеалних карцинома

Основна карактеристика малигних тумора је способност метастазирања. Присуство метастаза било регионално у лимфним чворовима врата или у удаљеним ткивима значајно утиче на прогнозу, исход али и одабир модела лечења. Постоји обрнуто пропорционална веза између присутних метастаза и преживљавања пацијената са ларингеалним карциномом. Када се метастаза једном развије и она сама поседује способност даљег метастазирања чиме се повећава могућност туморске дисеминације.

Свакако присуство малигне ћелије у лимфним чворовима не представља метастазу али присуство малигне ћелије са израженом митотском активношћу представља метастазу јер је ћелија показала способност да у новом амбијенту преживи и започне са деобом. Метастазирање су најчешће дешава лимфним путем, крвним путем али и ткивним просторима, цереброваскуларним простором. Механизам метастазирања најчешће подразумева следеће кораке:

- инвазија и инфилтрација нормалног ткива са проласком у мале лимфне и крвне судове,
- ослобађање малигнућ ћелија било као солитарних или у виду мањих конгломерата у циркулацију,
- преживљавање у циркулацији,
- задржавање у капиларним просторима удаљених органа,
- пролазак кроз зидове лимфних и крвних судова у међућелијски простор праћен растом дисеминованих туморских ћелија.

#### 1.9.6.1. Лимфни систем врата

Лимфни систем врата се састоји из тродимензионалне мреже лимфних нодуса и лимфних канала који су међусобно повезани. Иако варирају по броју и димензијама, лимфни чворови задржавају релативно констатну позицију.<sup>60</sup>

Лимфни чворови филтрирају лимфу и предствљају место интеракције лимфоцита са целуларно-хемијским саставом лимфе. У лимфном чвору највећи део запремине чини кортекс 63%, од тога периферни кортекс Б - зависна зона 16% а дубоки кортекс Т - зависна зона 47%. Медула лимфног чвора чини преосталих 35%.<sup>61</sup>

Bartels је 1909. године први описао лимфне нодусе, број, варијације облика и величине и лимфну дренажу. Подаци о броју и распореду лимфних нодуса нису усаглашени. По наводу Drinker-а постоји око 800 лимфних чворова врата од тога у врату је смештено 300.<sup>62,63</sup> Bartels је разврстао лимфонодусе врата на две групе и то.

- прецервикалне нодусе
- цервикалне нодусе.



Прецервикални нодуси садрже осам група и то окципиталне, аурикуларне, преаурикуларне, паротидне, фацијалне, субмандибуларне, субменталне и лингвалне. Цервикални лимфни нодуси су даље подељени у две подгрупе и то: површински лимфонодуси и дубоки лимфонодуси врата.<sup>62</sup> Rouvier је такође дао поделу лимфних нодуса на девет група и то: субокципиталне, мастоидне, паротидне, субмандибуларне, фацијалне, субменталне, ретрофарингеалне, предње вратне и бочно вратне лимфонодусе.<sup>63</sup> Поменуте поделе лимфонодуса су више класично анатомске и систематизација нодуса није наишла на ширу клиничку примену. Посебна је пажња усмеравана на лимфонодусе дуж унутрашње југуларне вене који су најчешће седишта метастатских депозита карцинома из регије главе и врата. Постојала је све већа потреба за прецизнијом дефиницијом лимфатичких структура и њиховом стандардизацијом. Најшире прихваћена терминологија категоризације лимфних нодуса врата по групама су дали хирурзи из *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, који су цервикалне лимфонодусе поделили у пет група при чему је шеста група додата накнадно. Поткомитет Америчке Академије за оториноларингологију и хирургију главе и врата је 1988. основан са циљем прецизне и стандардизоване номенкатуре лимфних нодуса врата и дефинисање анатомско топографских граница. Усвојена подела лимфонодуса по групама је следећа:

- Ниво I – субментални и субмандибуларни лимфни нодуси

Ia – субментални

Ib – субмандибуларни

- Ниво II – горњи југуларни нодуси

IIa – Нодуси локализовани медијално у односу на акцесорни нерв

IIb – Нодуси локализовани латерално у односу на акцесорни нерв

- Ниво III – средњи југуларни нодуси

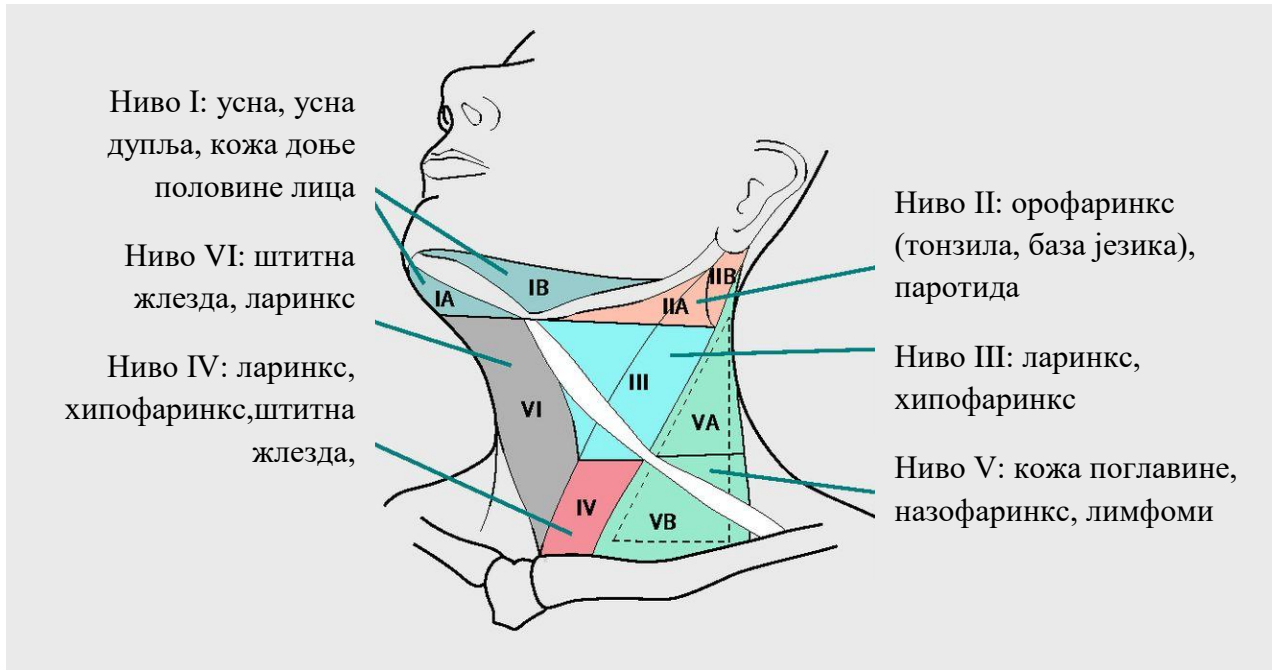
- Ниво IV – доњи југуларни нодуси

- Ниво V – нодуси задњег троугла врата

Va - нодуси локализовани у простору ограниченим одоздо доњом ивицом крикоидне хрскавице.

Vb – нодуси локализовани у простору ограниченом испод доње ивице крикоидне кости

- Ниво VI – нодуси предњег одељка врата



Слика 4. Схема региона врата

### 1.9.7. TNM класификација

Процена узнапредовалости туморског процеса ларинкса захтева систематичност како у погледу правилног одабира технике лечења тако и евалуације медицинског третмана. У ту сврху је од стране удруженог америчког Комитета за карцином (*American Joint Committee of Cancer - AJCC*) формирана TNM класификација, последња је из 2017. године као осмо издање која ће бити у употреби од 1. Јануара 2018. године. Новина у 8. издању је да се поред TNM стејџинга обраћа пажња и на прогностичке факторе и персонализацију. До почетка примене 8. међународне класификације у употреби је међународно призната 7. класификација из 2009. године. Процена подразумева категоризацију локалне проширености тумора (Т категорија) регионалних метастаза у лимфним чворовима врата (N категорија) али и присуство удаљених метастаза (M категорија).<sup>64</sup>

#### 1.9.7.1. Анатомски спратови и субструктуре ларинкса у оквиру TNM класификације:

##### Супраглотис С 32.1

- супрахиоидни епиглотис
- инфрахиоидни епиглотис

- ариепиглотски набори
- аритеноид
- венстрикуларни набори

## Глотис С 32.0

- гласнице укључујући предњу комисуру, интераритеноидну инцизуру и регион до 1cm испод равни гласница

## Субглотис С 32.2

- регион који се протеже од 1cm ниже од гласница до доње ивице крикоида.

## 1.9.7.2. Клиничка Т класификација тумора ларинкса и хипофаринкса

Tx – Примарни тумор се не може проценити

T0 – нема доказа о постојању примарног тумора

Tis – Карцином in situ

## Супраглотис

T1	Тумор ограничен на један подрегион супраглотиса са нормалном покретљивошћу гласница
T2	Тумор инфилтрује слузницу више од једног супраглотисног подрегиона или се шири на глотис или на регију изван ларинкса (база језика, валекуле, медијални зид пириформног синуса) без фиксације ларинкса
T3	Тумор ограничен на ларинкс са фиксацијом гласнице и/или захватањем следећих регија (посткрикоидне, преепиглотиса, параглотиса и/или унутрашњег перихондријума тиреоидне хрскавице
T4a	Тумор пробија тиреоидну хрскавицу и/или инфилтрује мека ткива врата ван ларинкса (трахеја, дубоке спољашње мишиће језика, тиреоидну жлезду, једњак)
T4b	Тумор инфилтрише превертебрални простор, каротидну артерију и медијастинум

## Глотис

T1	Тумор ограничен на гласницу или гласнице са очуваном покретљивошћу (може захватити предњу комисуру или интераритеноидни предео)
T1a	Тумор ограничен на једну гласницу
T1b	Тумор захвата обе гласнице
T2	Тумор се шири на супраглотис и/или субглотис и/или смањене покретљивости гласница

T3	Тумор ограничен на ларинкс са фиксацијом гласнице и/или инфилтрације параглотиса и/или унутрашњег перихондријума тиреоидне хрскавице
T4a	Тумор пробија тиреоидну хрскавицу и/или инфилтрује мека ткива врата ван ларинкса (трахеја, дубоке спољашње мишиће језика, тиреоидну жлезду, једњак)
T4b	Тумор инфилтрише превертебрални простор, каротидну артерију и медијастинум

## Субглотис

T1	Тумор ограничен на један субглотис
T2	Тумор се шири на гласнице са нормалном или смањеном покретљивошћу
T3	Тумор ограничен на ларинкс са фиксацијом гласнице
T4a	Тумор продире кроз крикоидну и тиреоидну хрскавицу и/или инфилтрује мека ткива врата ван ларинкса (трахеја, дубоке спољашње мишиће језика, тиреоидну жлезду, једњак)
T4b	Тумор инфилтрише превертебрални простор, каротидну артерију и медијастинум

## Хипофаринкс

T1	Тумор захвата једну субрегију хипофаринкса и мањи је од 2cm у пречнику
T2	Тумор захвата две или више подрегија хипофаринкса и/или захвата једну подрегију али се шири на околне структуре изван хипофаринкса и/или је тумор димензија већи од 2cm а мањи до 4cm уз очувану покретљивост гласница
T3	Тумор је димензија већи од 4cm у пречнику и/или узрокује непокретљивост гласница и/или се шири у једњак
T4a	Тумор инфилтрише крикоидну или тиреоидну хрскавицу, хиоидну кост, тиреоидну жлезду или преларингеалне мишиће
T4b	Тумор инфилтрише превертебрални простор, каротидну артерију или се спушта на предњи зид грудног коша

## 1.1.1.1. N класификација регионалних лимфонодуса

Nx	Регионални лимфни чворови се не могу проценити
N0	Нема метастаза у регионалним лимфним чворовима
N1	Метастаза у један ипсилатерални лимфни чвор који је $\leq 3\text{cm}$ у највећем дијаметру
N2a	Метастаза у једном ипсилатералном лимфном чвору димензија $>3\text{cm}$ али $\leq 6\text{cm}$ у највећем дијаметру
N2b	Метастаза у више ипсилатералних лимфних чворова од којих ни једна није већа од $6\text{cm}$ у највећем дијаметру
N2c	Метастаза у билатералне или контралатералне лимфне чворове од којих ни једна није већа од $6\text{cm}$ у највећем дијаметру
N3	Метастаза са дијаметром већим од $6\text{cm}$

## 1.1.1.2. M класификација удаљених метастаза

Mx	Непознато присуство удаљених метастаза
M0	Нема удаљених метастаза
M1	Присутне удаљене метастазе

## 1.1.1.3. G класификација диферентованости карцинома

Gx	Степен хистолошке диференцијације неодређен
G1	Добро диферентован карцином
G2	Умеренено диферентован карцином
G3	Лоше диферентован карцином
G4	Недиферентован

## 1.1.1.4. R класификација присутног рецидива

R0	Без рецидива
R1	Присутан рецидив

## 1.1.1.5. Стадијуми болести

Стадијум	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
IVa	T4a	N0 или N1	M0
	T1,T2,T3,T4a	N2	M0
IVb	T4b	Било које N	M0
	Било које T	N3	M0
IVc	Било које T	Било које N	M1

## 1.9.7.8. Специфичности и недостаци TNM класификације

- TNM класификација се односи само на карциноме и подразумева претходну патохистолошку верификацију.

- једном утврђена TNM категорија остаје стална без обзира на еволуцију болести.

- код мултиплих тумора једног органа класификује се тумор са највећом Т категоријом.

- код парних органа сваки тумор се класификује посебно.

- TNM класификацијом се не узима у обзир захваћеност предње комисуре чија захваћеност је повезана са локалном контролом болести и преживљавањем. Барбоса наводи да је 60% пацијената са локализацијом туморског процеса на предњој комисури лоше категорисано због субдијагностике.<sup>65</sup>

- процена покретљивости гласница која сврстава туморе из категорије T1 и T2 у категорију T3 је субјективна и подложна погрешној процени са последичним погрешним одабиром терапијског модела али и компаративних резултата.

- у процени N категорије нису узети екстракапсуларно ширење туморског процеса, перинеурална и перилимфатична инвазија.

- присуство метастатског процеса у више лимфних чворова малих димензија се сматрају лошијом категоријом од присуства туморског ткива у једном чвору значајних димензија са могућим екстракапсуларним ширењем што наводи на потенцијално погрешне закључке.

- стања која утичу на исход, појаву рецидива, одабир медицинског третмана као молекуларне специфичности карцинома, радиорезистентност, коморбидитетна стања се не узимају у обзир.

#### 1.9.8. Дијагностички поступак ларингеалних карцинома

Дијагностички поступак доказивања ларингеалног карцинома је стандардизован и рутински у свакодневној клиничкој пракси. Подразумева методе којима се одређује прецизно присуство болести, локална проширеност, присутност локорегионалних и удаљених метастаза као и општег стања пацијента, које су основа адекватног одабира третмана даљег лечења.

Кашњење у постављању дијагнозе и лечењу је најчешћи разлог лоше прогнозе болести. Први симптоми болести имају изванредан значај. Промуклост представља водећи знак потенцијалног присуства болести. Свака промуклост која траје дуже од

две недеље мора да побуди сумњу на постојање евентуалног малигног процеса на ларинксу. Промуклост може бити интермитентна, прогредирајућа или стална. Напредовање процеса доводи до опструкције дисајног пута и последичног отежаног дисања, бола у ларинксу, отежаног гутања, рефлексног бола у уву, увећања лимфних чворова на врату, хемоптизија. У зависности од локализације туморског поцеса доминантни симптоми или знаци болести не морају бити у стриктно наведеном редоследу. Промуклост код супраглотисног карцинома не мора бити ни присутна а да је тумор већ унапредовао и дао регионалне метастазе. Такође субглотисна локализација туморског процеса може дати једино опструкцију дисања као симптом. Детаљна анамнеза са освртом на симптоматологију, предиспонирајуће факторе, генетске чиниоце, штетне навике чини основу даљег дијагностичког поступка.

Клинички преглед ларинкса од стране ОРЛ специјалисте подразумева најчешће у нашим условима индиректну ларингоскопију. У земљама западне Европе индиректна ларингоскопија је напуштена и иницијални преглед се врши или ригидним ендоскопима са оптиком од 70 степени или фиброоптичким назофаринголарингоскопима. Свакако ове методе су довољне да се утврди постојање органског поремећаја који даје патоанатомски супстрат симптоматологији. Специфична локализација туморског процеса може понекад остати неоткривена иницијалним прегледом због специфичних анатомско-морфорошких стања као што су заваљен епиглотис, присуство туморског процеса у вентрикулусу или иницијални тумор субглотисне регије.

Стробоскопија је драгоцену у дијагностици почетних малигнух процеса које су претходним прегледима тешко уочљиви. Изостанак мукозног таласа или присуство авибрационог сегмента на гласници побуђује сумњу на малигни процес.

NBI – *Narrow band imaging* – омогућава преглед епитела ларинкса осветљавањем мукозе плавим или зеленим светлом таласне дужине 440-460нм или 540-560нм. На овим фреквенцијама је пик апсорпције светлости од стране хемоглобина па се крвни судови приказују веома тамно, дозвољавајући оку клиничара побољшану визуелизацију и идентификацију структура на површини мукозе.<sup>66</sup>

Директоскопија и ларингомикроскопија – представљају златни стадард у дијагностици ларингеалног карцинома. Увођење директоскопа у операциону салу, општа ендотрахеална анестезија, његова суспензија и микроскопско посматрање

структура ларинкса са увеличањем, омогућава свеобухватну анализу органских промена које се морају узети у даље испитивање. Пробаторна биопсија и слање материјала на хистопатолошки преглед са дефинитивном потврдом болести је основ даљег планирања лечења ларингеалног карцинома. Бинокуларно посматрање и слободне обе руке оператера омогућавају довољан комфор за визуелну инспекцију ларингеалних структура и потенцијалну биопсију или дефинитивну терапију. Оптички кохерентна томографија ОСТ је неинванзивна метода која може заједно са NBI-ом помоћи у одабиру правог места биопсије. ОСТ уз помоћ инфрацрвеног светла приказује стање епитела и базалне мембране. Интраларингеална апликација ултразвучне сонде, суправитално бојење слузнице, примена аутофлуоресценције и спектроскопске флуоресценције представљају методе које такође помажу у дијагностици и одабиру правог места биопсије али које на нашим просторима због економских ограничења нису у употреби.

Компјутеризована томографија (СТ) - представља незамењиву методу евалуације локалне проширености туморског ткива, захватања околних структура као неопходне премисе у дефинитивној одлуци за тип и обим медицинског третмана ларингеалног карцинома. Историографски се СТ лагано уводила у дијагностички процес и заузимала значајно место. По наводу Манкуса још 1978. године је СТ представљена као корисна метода у одређивању дубине проширености туморског ткива и препоручена је као метода која потискује све остале радиолошке методе у дијагностици ларингеалног карцинома.<sup>67</sup>



Слика 5. СТ врата – карцином ларинкса



Магнетна резонанца (NMR) такође веома битна имиџинг дијагностичка метода у процени проширености туморског процеса и евалуацији адекватног терапијског модела. Применљивија за испитивање раширености туморског процеса у меким ткивима. Нејонизујућа техника која је супериорнија у односу на СТ са аспекта штетности. И СТ и NMR су неопходне у процени проширености туморског процеса на штитасту хрскавицу, преепиглотски простор, базу језика, нодални статус. Неопходне су и у постоперативном периоду у циљу праћења појаве рецидива.

*PET scan* (Позитрон Емисиона Томографија) дијагностика се базира на праћењу повишене метаболичке активности туморских ћелија. Радиоизотопом обележену глукозу туморско ткиво нагомилава јер метаболише глукозу знатно брже него околно здраво ткиво. *PET scan* представља незаобилазну методу тражења примарног тумора код присутног метастатског депозита на врату непознатог порекла али и диференцијацији рецидива, резидуе од ожиљног ткива након претходно примењених различитих видова лечења.

ЕХО врата такође представља незаобилазну, готово рутинску методу анализе проширености болести на лимфне чворове врата и присуства удаљених метастаза.<sup>68</sup> Без адекватне процене узрапредовалости туморског процеса и потенцијалног ширења у лимфне чворове врата али и у удаљене органе немогуће је правилно разрадити адекватну стратегију приступа лечењу ларингеалног карцинома.

#### 1.9.8.1. Функционална дијагностика ларингеалних карцинома

Водећи знак болести услед присуства ларингеалног карцинома је промуклост. Испитивање функција ларинкса, на првом месту гласа, али и гутања, је драгоцену у процени успешности предузете методе ерадикације болести. Неизоставно, медицински третман било хируршки и третман зрачењем доводи до поремећаја нормалних функција са мањим или већим степеном дефицита. Функционална дијагностика се може радити како преоперативно тако и постоперативно након предузете и завршене рехабилитације. Преоперативна функционална дијагностика није усмерена преваходно у циљу идентификације патолошког процеса већ више представља основ за компарацију и праћење посттерапијских секвела.

Присуство карцинома ларинкса доводи неизбежно до промене фонаторне функције ларинкса. По наводу Котбија анатомски корелати везани за настанак промуклости се могу поделити у три категорије:

**Промена масе гласнице** - туморски процеси својом масом повећавају укупну масу гласнице и својим присуством ометају нормалну вибрацију гласнице, а понекада и покрете адукције и абдукције. Са друге стране улцерозне туморске промене такође мењају масу гласнице и доводе до глотисне инсуфицијенције и поремећаја аеродинамичких услова фонације.<sup>69</sup>

**Промена крутости и затегнутости гласнице** - својим присуством туморски процес, иницијално, омета уобичајен пренос неуромускуларног сигнала и на нивоу неурорецептора ремети механизам фонације. Касније инванзивним растом ремети уобичајену слојевитост гласнице и омета механизам „покрив тело“ у продукцији гласа. Долази до поремећаја амплитуде вибрација, појаве ирегуларних вибрација. Узнапредовали карциноми инфилтришу мишић, крикоаритеноидни зглоб и доводе до фиксације гласнице или анкилозе зглоба те онемогућених адукторних и абдукторних покрета.<sup>69</sup>

Промена у финој адаптираности ивица гласница, туморски процес који захвата слободну ивицу гласница својим присуством могу изазвати промене у склопивости гласница и довести до глотисне инсуфицијенције.<sup>69</sup>

#### 1.10. Лечење карцинома ларинкса

Било који вид медицинског третмана ларингеалног карцинома мора да начини ерадикацију болести и омогући адекватне, резидуалне, физиолошке функције које имају значајног утицаја на квалитет живота болесника. Оно шта одређује успех у лечењу карцинома ларинкса су онколошки резултати.<sup>18</sup> Међутим, последњих година у медицинским наукама значајно место заузимају студије о квалитету живота. Било који примењени медицински третман у лечењу карцинома ларинкса у мањој или већој мери ремети функције ларинкса и рефлектује се на квалитет живота лечених пацијената. Они третмани који доводе до тоталног губитка појединих функција се морају анализирати у смислу адекватности. Принцип онколошке радикалности је приоритет и представља основу у планирању лечења али фонација и гутање представљају

најзначајније функције ларинкса које се морају сачувати. Оне могу бити ледиране али се адекватним одабиром медицинског третмана и правовременом и адекватном рехабилитацијом могу поново оспособити.<sup>70</sup>

Видови лечења ларингеалног карцинома се деле у две групе и то: хируршко лечење ларингеалних карцинома и нехируршко лечење ларингеалних карцинома.

#### 1.10.1. Хируршко лечење карцинома ларинкса

Хируршко лечење карцинома ларинкса подразумева примену различитих хируршких техника којима се постиже одговарајућа онколошка радикалност, очување физиолошких ларингеалних функција у мањој или већој мери и спречава развој потенцијалних компликација. Хирургија ларинкса се примењује како код почетних облика ларингеалних карцинома, тако и код узрапредовалих облика, а некада и као једини могући терапијски модалитет када су сви остали нехируршки модалитети начињени и нису дали очекивани резултат. Код свих оперативних интервенција на ларинксу долази до оштећења неког од механизма који учествује у деглутацији или фонацији, што доводи до поремећаја гутања било краткотрајног или дуготрајног, лакшег или тежег степена дисфагије са могућим аспирацијама хране и последичним развојем компликација у виду пнеумонија које значајно компромитују постоперативни период.<sup>18</sup> Поремећаји фонације такође представљају последицу било какве хируршке манипулације на ларинксу, нарочито на нивоу глотиса са развојем дисфонија различитог степена или афонија. Обим ресекције ларингеалних структура одређен је локализацијом и величином малигног процеса али у великој мери ограничен и способношћу за поновно успостављање функција ларинкса од којих су функције гутања и фонације примарне.<sup>18</sup>

Постоји више подела хируршког лечења ларингеалних карцинома. Падован је поделио све ларингектомије на конзервацијске, реконструкцијске, радикалне и палијативне.<sup>71</sup> Са технолошким развојем у медицини и увођењем ласера који омогућава боље хемостатске параметре током операције омогућене су ендоларингеалне хируршке интервенције па се хируршке технике у лечењу ларингеалног карцинома могу поделити и на отворене и затворене (ендоларингеалне/ендоскопске) технике.

### 1.10.1.1. Отворене хируршке технике

Група отворених хируршких техника је група свих приступа оперативном лечењу карцинома ларинкса од споља. Представља групу различитих техника које су историографски прве уведене у медицинску праксу. Са првом ларингектомијом долази до развоја ових хируршких техника које су омогућавале одстрањење болести и очување функција ларинкса. Развој појединих метода је био усмерен ка све бољим функционалним резултатима па је фокус померан ка што бољој резидуалној функцији ларинкса уз довољну онколошку радикалности. У отворене хируршке технике спадају отворене парцијалне ларингектомије и тотална ларингектомија.

#### 1.10.1.1.1. Отворене парцијалне ларингектомије

Представљају групу хируршких техника којима се одстрањује део ларинкса који је захваћен малигним процесом. Дуги низ година имале су примат у третирању ларингеалног карцинома. Са развојем ендоскопске хирургије тај свој примат губе и препуштају га ендоскопским приступима нарочито за T1 и T2 карциноме глотиса и супраглотиса. Међутим, њихова улога је неоспорна у оним случајевима када ендоскопски није могуће третирати тумор, код лоше визуелизације туморског процеса, у случајевима потребних реконструктивних захвата усмерених ка затварању глотисног гена, код рекурентних тумора након хеморадиотерапије. Иако су парцијалне ларингектомије већ пола века у употреби у последње време у више центара њихово коришћење расте. Парцијалне ларингектомије чине парцијалне вертикалне ларингектомије, парцијалне хоризонталне ларингектомије и атипичне ларингектомије.<sup>72</sup>

##### 1.10.1.1.1.1. Отворене парцијалне вертикалне ларингектомије

Сматра се да је Виск 1851. године у САД-у начинио прву парцијалну вертикалну ларингектомију. По Крејовићу је прву хемиларингектомију урадио Mass 1876. године у Братислави. Ученици Billroth-a, Gluk и Sorensen су дали највећи допринос развоју вертикалних парцијалних ларингектомија почетком XX века. Парцијалне вертикалне ларингектомије се деле на:

- хордектомије
- проширене хордектомије
- хемиларингектомије

- фронталатералне ларингектомије
- фронталне ларингектомије

### **Хордектомија (*Chordectomy*)**

Представља хируршку технику одстрањења гласнице. Спада по обиму ресекције у најпоштедније операције карцинома ларинкса отвореним техникама.<sup>18</sup> Данас се хордектомија отвореним класичним приступом путем ларингофисуре ретко ради. Примат имају ендоскопске хордектомије.

Индикације за хордектомију су карциноми средње трећине гласнице (Т1а карциноми глотиса), који не захватају вокални наставак аритеноида, предњу комисуру, који се не шире субглотично више од 5mm од слободне ивице гласнице, који се не шире на вентрикуларни набор и који не захватају унутрашњи перихондријум тиреоидне хрскавице. Хордектомија се може урадити обострано. Принцип онколошке радикалности хордектомијом је могућ једино ако се тумор није проширио према предњој комисури мање од 3mm. Сигурносна зона у односу на карцином при ресекцији је 3-5mm.<sup>18,71,73</sup>

Хируршку технику је по наводу Крајине описао Брауерс 1834. године. Рез на кожи је вертикалан. Након препарације и размицања преларингеалне мускулатуре начини се пажљива препарација перихондријума тиреоидне хрскавице. По неким ауторима ова препарација перихондријума може бити и парамедијално ка здравој страни. Тиреоидна ламина се отвара у медијалној линији. Након увида у локално стање проширености туморског процеса одстрањује се захваћена гласница и сва латерална мека ткива заједно са унутрашњим перихондријумом.<sup>74</sup>

Ресекат садржи гласницу у целини са мукозом, субмукозом, мускулатуром, вокалним лигаментом, вокалним наставком аритеноида, предњом комисуром и умнутрашњим перихондријумом.

Настали дефект се може покрити слузницом вентрикуларног набора или оставити непокривеним када бујањем везивног ткива долази до епителизације дефекта уз слабије функционалне резултате као и могућност не уочавања рецидива.

Хордектомија доводи до дисфоније и то умерене или јаке као и оштећења глотисног сфинктера.

### **Проширена хордектомија (*Chordectomy distensa sec. St. Clair Tompson*)**

Проширена хордектомија је отворена парцијална вертикална ларингектомија која има исте индикације као и хордектомија. Разликују се у ресекату где у ресекат проширене хордектомије улази и део тиреоидне ламине до спољашњег перихондријума.

Функционални дефицити су исти као и код хордектомије.

### **Хемиглотектомија (*Hemiglotectomy*)**

Индикације за хемиглотектомију су карциноми гласнице који не захватају предњу комисуру и који се шире на вокални наставак али га не инфилтришу.

Ресекат садржи гласницу, предњу комисуру али и аритеноид.

Хемиглотектомија се ређе изводи јер је хемиларингектомија иако радикалнија операција онколошки сигурнија.

### **Хемиларингектомија (*Hemilaryngectomy*)**

Термин хемиларингектомија је 1920. године уведен од стране Gluck-а. Операција је подразумевала ресекцију пола ларинкса па отуда и назив хемиларингектомија. У ресекат је улазила и половина крикоидне хрскавице па је због лоших функционалних резултата и честих рецидива престала да се изводи у таквом облику. Модификације ове интервенције су подразумевале постепено смањивање обима ресекције крикоидног прстена да би данас хемиларингектомија подразумевала вертикалну парцијалну ларингектомију код које је мање од половине ларинкса ресецирано.

Индикације за хемиларингектомију су T2 карциноми гласнице са ширењем позади на аритеноид и ограниченим ширењем на вентрикулус уз обавезу да ширење туморског процеса ка субглотису није веће од 5mm. Крикоаритеноидни зглоб не сме

бити захваћен туморским процесом као ни задња страна аритеноида и интераритеноидни простор. Гласница је покретна или ограничено покретна.

Хируршка техника хемиларингектомије подразумева препарацију меких ткива до спољашњег перихондријума штитасте хрскавице. Перихондријум се у наставку препарише тако да је одвојен од штитасте хрскавице од медијалне линије са стране туморског процеса све до постериорног дела исте. Део тиреоидне хрскавице или читава тиреоидна хрскавица се ресецира заједно са меким ткивима, тумором и аритеноидом са исте стране. Реконструкција се врши слузницом пириформног синуса, епиглотисом и то његовом мобилизацијом у зони валекула и транспозицијом у зони дефекта, стернохиоидним мишићем покривеним спољашњим перихондријумом, остатком тиреоидне хрскавице или фасцијама врата.<sup>18,75-78</sup>

Ресекат садржи предњу комисуру, гласницу, аритеноид, моргањијев вентрикулус, вентрикуларни набор, део тиреоидне хрскавице (највише половина). Уколико није онколошки неопходно задња трећина крила тиреоидне хрскавице се може оставити и са припојима доњег костриктора ждрела обезбеђује боље функционалне резултате деглутације.

Постоперативно је присутна јака промуклост те је потребна фонијатријска рехабилитација. Хемиларингектомијом и реконструкцијом дефекта епиглотисом је нарушена заштитна функција ларинкса па је аспирација хране и течности могућа. Потребна је рехабилитација гутања.

### **Фронталатерална ларингектомија (*Laryngectomy frontolateralis*)**

Индикације за фронталатералну ларингектомију су T1b карциноми глотиса који захватају целу гласницу, од вокалног наставка аритеноида до предње комисуре са ширењем на супротну гласницу максимално до  $\frac{1}{4}$  дужине гласнице. Тумор се може ширити на доњу површину гласнице али вентрикулус ларинкса мора бити слободан.

Крајина наводи и шире индикације за фронталатералну ларингектомију и то: унилатерано локализован тумор који захвата до три етаже ларинкса али не продире у ларингеални скелет а гласница може бити фиксирана.

Ресекција обухвата једну страну ларинкса са проширењем на 1/3 супротне стране.<sup>75</sup>

Ресекат садржи половину тиреоидне хрскавице са једне стране и 1/3 тиреоидне хрскавице са друге стране, гласницу, предњу комисуру, аритеноид и 1/3 гласнице супротне стране.

Фронталатерална ларингектомија даје последично изражене поремећаје глотисног сфинктера и повремене аспирације хране. Неопходна је рехабилитација гутања која се постиже још у току хоспитализације.<sup>18</sup> Неопходна је и фонијатријска рехабилитација тешке дисфоније.

### **Фронтална ларингектомија (*Laryngectomy frontalis*)**

Фронталном ларингектомијом се ресецирају T1b тумори предње комисуре. Обзиром да ширење туморског процеса дуж Бројлеовог лигамента у тиреоидну хрскавицу и потенцијални пробој ове туморе сврстава у T4a категорију адекватна преоперативна СТ дијагностика је неопходна ради одабира адекватног третмана. Покретљивост гласница се не може узети као индикатор проширености туморског процеса.

Индикације за фронталну ларингектомију по Tарја-Асоугса чине тумори предње комисуре који се шире незнатно у супраглотисни или субглотисни простор при чему не досежу до доње ивице тиреоидне хрскавице, а супраглотисно до базе епиглотиса. Гласнице су инфилтроване само у предњим првим четвртинама и обе су покретне.<sup>18,79</sup>

Ресекција тиреоидне хрскавице се врши око 1cm латерално са обе стране медијалне линије или по Leroix-Robert-у ресецира се предњи део тиреоидне хрскавице троугластог облика, темена на горњој ивици тиреоидне хрскавице у медијалној линији а базе која се поклапа са доњом ивицом тиреоидне хрскавице до задњих рогова. У блоку се одваја део тиреоидне хрскавице са предњом комисуром и предњим половинама или трећинама гласница.

Постоперативно стање фонације значајно нарушено и захтева фонијатријску рехабилитацију док је гутање у мањој мери нарушено у односу на фронталатералну ларингектомију.



## 1.10.1.1.1.2. Отворене парцијалне хоризонталне ларингектомије - ОРНЛ

Карциноми супраглотиса показују специфичности у односу на карциноме глотиса. Те специфичности супраглотисних карцинома Guertier наводи кроз значајне анатомске чињенице позивајући се на следеће ауторе:

- „На слободној маргини гласница једино постоји фина мрежа лимфних судова, организована паралелно са правцем гласница. Она чини баријеру између супраглотисног и субглотисног региона. Било каква ињекција у један регион не прелази у други прелазећи интермедијарну мрежу гласница.“ (цитат Rouvier 1932.)<sup>80</sup>

- „Супраглотисни карциноми могу нарасти значајно. Али и уколико захвате читав вестибулум или инфилтрирају преепиглотски регион напред, они не врше инвазију на ниво гласних жица. Захватање субглотиса, ретко примећено, дешава се у дубини, између вентрикулуса и тиреоидне ламине, на крову Моргањијевог вентрикулуса, заустављајући се на нивоу глотиса како овде постоји препрека“. (цитат Baclese 1938.)<sup>80</sup>

- „Ако природа скоро увек зауставља супраглотисни карцином на граници изнад дна вентрикулуса, зашто не екстирпирати тумор дуж ове линије, означеном много моћнијом руком него нашом“. (цитат Alonso 1961.)<sup>80</sup>

Уважавајући поменуте ставове познато је да супраглотисни карциноми показују специфичности у односу на глотисне карциноме у погледу, инциденце, етиологије, симптоматологије, прогнозе и понашања. Различито ембрионално прекло чини да се супраглотисни карциноми могу оперисати са релативно високим степеном сигурности да се малигни процес није проширио на глотис. Основе операција је поставио Alonso 1939. године у Монтевидеу а мање модификације његове технике се раде и данас.<sup>24</sup>

На предлог Европског ларинголошког друштва (ELS) из 2014. године отворене парцијалне хоризонталне ларингектомије су подељене према величини ресекције у краниокаудалном правцу на три типа ларингектомија и то:

- Тип I – супраглотисна ларингектомија
- Тип II – супракрикоидна ларингектомија
- Тип III – супратрахеалне ларингектомије

Свака од наведених ларингектомија може бити проширена на околно ткиво па се додаток типовима ларингектомија односи на околне структуре које су укључене у ресекцију и то: ARY – ресекција аритеноида, BOT – база језика, PIR – пириформни синус, CAU – крикоаритеноидна јединица. За типове II и III парцијалних хоризонталних ларингектомија у номенклатуру улази и супрахиоидни епиглотис, где суфикс „а“ означава случај очуваног супрахиоидног епиглотиса а суфикс „b“ његову ресекцију.<sup>72</sup>

### **Отворена парцијална хоризонтална ларингектомија тип I (ORHL тип I) - хоризонтална супраглотисна ларингектомија**

ORHL тип I је парцијална ларингектомија која је по претходној номенклатури одговарала супраглотисној ларингектомији. Најзаслужнији за увођење ове хируршке технике је Alonso. Бројни аутори су модификовали његову технику како у приступу тако и у обиму ресекције. Leroix-Robert је за разлику од Alons-a препоручио чување хиоида, мада постоји могућност и парцијалне ресекције аритеноида.<sup>18,72,81</sup>

Индикације за хоризонталну супраглотичну ларингектомију су T1a и T1b тумори супраглотиса, који су доминантно на инфрахиоидном епиглотису и предњем делу вентрикуларног набора са обавезном очуваном покретљивошћу гласница. Ширење туморског процеса на лингвалну страну епиглотиса и базу језика T2 али до *papila circumvalata* је индикација за проширену хоризонталну супраглотисну ларингектомију, што представља ORHL тип I + BOT ларингектомију по класификацији из 2014. године на предлог ELS-a.

Хируршка техника се може посматрати у три корака:

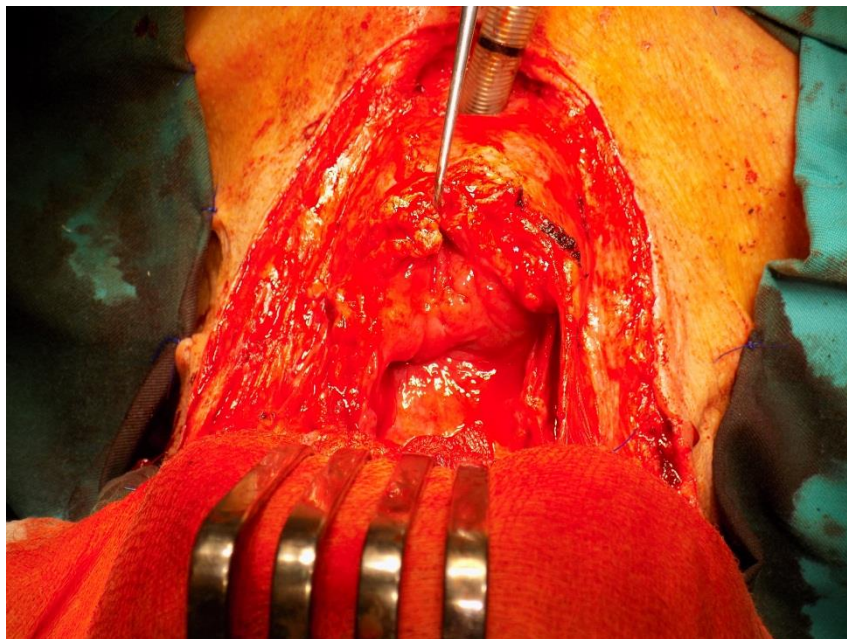
- приказивање и препарација ларинкса – након Arpon инцизије коже и поткожног ткива и начињене трахеотомије, препарација ослобађа поље ограничено одоздо траеостомом, одозго замишљеном линијом која пролази 1-2cm изнад хиоидне кости и латерално до медијалне ивице стерноклеидомастоидног мишића.

- ексцизије – која почиње дисекцијом преепиглотичног простора по неким ауторима са потенцијалном конзервацијом хиоида или дисекцијом тиреоидне хрскавице изнад пројекције глотиса апроксимативно 1cm изнад доње ивице ламине тиреоидне хрскавице у медијалној линији ширећи се постериорно ка задњим ивицама. Даља препарација се врши у кранијалном смеру.

- реконструкције – која се састоји из редукције фарингеалног дефекта, пексије између остатка тиреоидне ламине и хиоида или базе језика и појачања пексије шавовима перихондријума и мишића.

У ресекату се налази горња трећина тиреоидне хрскавице, епиглотис са преепиглотисним простором, оба вентрикулуса и арипеиглотска набора, са или без једног аритеноида, евентуално базе језика, хиоидне кости, дела фаринкса. У односу на величину ресекције адекватна класификација ресеката је неопходна ради могуће компарације резултата. ОРНЛ тип I + АRY означава хоризонталну супраглотисну ларингектомију са ресецираним једним аритеноидом, ОРНЛ тип I + ВОТ представља хоризонталну супраглотисну ларингектомију проширену на базу језика која је еквивалентна ранијој проширеној супраглотисној ларингектомији, ОРНЛ тип I + РIR представља супраглотисну ларингектомију са ресекцијом медијалног или латералног аспекта приформног синуса.

Супраглотисном ларингектомијом су озбиљно нарушени заштитини механизми ларинкса, преостали глотисни сфинктер представља једину заштитну баријеру. Деглутација је значајно поремећена и неопходна је рехабилитација. У постоперативном току је неопходна назогастрична сонда али се рехабилитација гутања брзо постиже. Деканилман је могућ просечно после 12 дана. Глас није значајније поремећен али је пригушен због едема околног ткива.<sup>18,24</sup>



Слика 6. ОРНЛ тип I

## Отворена парцијална хоризонтална ларингектомија тип II (ОРНЛ тип II) – супракрикоидне ларингектомије

Група хируршких интервенција које су се раније класификовале као субтоталне ларингектомије или функционално реконструктивне ларингектомије и које су по обиму ресекције веће од претходно наведених ларингектомија а којима се покушава избећи тотална ларингектомија као друга крајност и очување дела ларинкса са делом његових функција које се тоталном ларингектомијом трајно губе, представљају отворене парцијалне хоризонталне ларингектомије тип II или супракрикоидне ларингектомије. Прву субтоталну ларингектомију урадио је Foederl 1906. године.<sup>24,74</sup> Значајан допринос развоју ових хируршких техника дали су Meyer, Piquet, Arslan, Serafini, Labayl, Ogura.<sup>18</sup> Класификација на предлог ELS из 2014. године подразумева поделу парцијалних отворених хоризонталних ларингектомија тип II на оне са очуваним и ресецираним супрахиоидним делом епиглотиса и то на:

- ОРНЛ тип IIa – супракрикоидна ларингектомија са крико-хиоидо-епиглотопексијом,
- ОРНЛ тип IIb – супракрикоидна ларингектомија са крико-хиоидопексијом.

ОРНЛ тип IIa – ларингектомија представља парцијалну хоризонталну ларингектомију са крикохиоидоепиглотопексијом која се пре класификације из 2014. године, често називала субтотална, функционално реконструктивна ларингектомија. Најчешће по *Mayeru* и *Piquet-у*. Индикације за ОРНЛ тип IIa ларингектомију су T2 и T4 тумори глотиса са ширењем на супраглотис, навише ширење туморског процеса на инфрахиоидни део епиглотиса, са поремећеном покретљивошћу гласнице. У основи се ради о обостраној хемиларингектомији. Овом интервенцијом се не третирају карциноми ларинкса који су захватили крикоидни прстен, који пробијају спољашњи перихондријум тиреоидне хрскавице, који захватају задњу комисуру, који фиксирају гласницу а која је последица захватања крикоаритеноидног зглоба, који се шире изван ларинкса и тумори који захватају преепиглотисни простор.<sup>18,81</sup>

Хируршка ресекција је значајна и већи део ларинкса се одстрањује али је за функционалност неопходна крикоаритеноидна јединица која обухвата крикоидну хрскавицу, један аритеноид, функционалан крикоаритеноидни зглоб, задњи и

латерални крикоаритеноидни мишић, истострани рекурентни живац и горњи ларингеални живац.

Обим ресекције је значајан и минуциозна реконструкција дефекта је неопходна како би функционални резултати били добри.<sup>82</sup>

ОРНЛ тип Пб – ларингектомија представља отворену парцијалну хоризонталну ларингектомију са крикохиоидопексијом. Индикације за ОРНЛ тип Пб су Т3 и Т4 тумори супраглотиса, читавог епиглотиса и предње комисуре са ограниченом покретљивошћу гласнице или евентуалном њеном фиксираношћу и ограниченом инвазијом преепиглотског предела. Овом хируршком техником се не третирају карциноми ларинкса који су захватили крикоидни прстен, који захватају или пробијају спољашњи перихондријум тиреоидне хрскавице, који захватају задњу комисуру, који фиксирају гласницу а која је последица захватања крикоаритеноидног зглоба, који захватају хиоидну кост, који се шире изван ларинкса.<sup>18,81,82</sup>

### **Отворена парцијална хоризонтална ларингектомија тип III (ОРНЛ тип III) – супратрахеална ларингектомија**

ОРНЛ тип III ларингектомија подразумева ресекцију читавог супраглотиса, глотиса и дела субглотиса, чувајући обе или најмање једну крикоаритеноидну јединицу (половина плоче крикоида са аритеноидом и интактним рекурентним нервом са исте стране). Доња граница ресекције је у нивоу крикоидног прстена и/или прва два трахеална прстена. Различити типови ОРНЛ тип III ларингектомије се разликују по величини ресекције супраглотиса и постеролатералних структура. Па тако постоје:

- ОРНЛ тип IIIа – супратрахеална ларингектомија са трахео-хиоидо-епиглотопексијом,
- ОРНЛ тип IIIб – супратрахеална ларингектомија са трахео-хиоидопексијом.

#### 1.10.1.1.1.3. Атипичне парцијалне ларингектомије

Група атипичних ларингектомија подразумева ларингектомије које се не могу класификовати нити у парцијалне вертикалне нити у парцијалне хоризонталне ларингектомије. У ову групи спадају: трочетвртинске ларингектомије, *near total*

ларингектомије и ларингектомије које представљају комбинацију ендоскопских и отворених ларингектомија.

### **Трочетвртинске ларингектомије sec. Ogura**

Индикације су Т3 тумори супраглотиса са ширењем у параглотични простор. Трочетвртинска ларингектомија је суптотална ларингектомија која представља комбинацију супраглотичне ларингектомије са једне стране и супракрикоидне ларингектомије са друге стране ларинкса. Након ресекције остаје крикоидна хрскавица са једним аритеноидом, гласницом и половином предње комисуре. Реконструкција је веома захтевна. Резултира великим функционалним испадима, али се рехабилитацијом, која дуго траје, постижу задовољавајући функционални резултати.<sup>18,24</sup>

### **„Near total“ ларингектомија sec. Pearson**

Представља најопсежнију функционално реконструктивну хируршку интервенцију која представља последњи степен отворених хируршких техника по обиму до тоталне ларингектомије. Предложена од стране Pearsona 1980. године. Индикације су они узнапредовали Т3 и Т4 карциноми који су једнострано локализовани и захватају крикоидни прстен или пириформни синус. Неопходно је да контралатерално постоји здрава гласница, аритеноид, део ламине крикоидне хрскавице на којој се налази крикоаритеноидни зглоб. Циљ интервенције је формирање миомукозног шанта који ће формирати глас. *Near total* ларингектомије остављају трајну трахеостому. Број тоталних ларингектомија је могуће смањити укључивањем ове хируршке методе за 20%.<sup>18,24,84,85</sup>

#### **1.10.1.1.2. Тотална ларингектомија (*Laryngectomy totalis*)**

Тотална ларингектомија је најрадикалнија хируршка техника операције ларингеалног карцинома која се примењује када нити једна друга хируршка техника мања по обиму ресекције, парцијалне ларингектомије и функционалне реконструктивне технике, не може да одговори захтеву довољне оноколошке радикалности.

Први пут је урађена од стране Billroth-a 1873. године. Техника тоталне ларингектомије је до данас остала иста и има за циљ да одстрањивањем органа

одстранимо болест. Тотална ларингектомија оставља велике функционалне дефиците. Дисање је на трахеостому због прекида континуитета горњих дисајних путева а гутање је након рехабилитације несметано. Глас се у постоперативном току рехабилитује учењем езофагеалног гласа и говора или се током операције примарно уграђују вокалне протезе које су у случају неуспеха савладавања езофагусног гласа и говора, такође, први избор.

Индикације за тоталну ларингектомију су Т3 и Т4 карциноми који својом екстензивношћу, положајем и величином не дозвољавају примену било које поштедније хируршке технике. Трансглотични тумори, тумори који фиксирају гласницу а та фиксација није последица ширења туморског ткива латералније од гласнице већ фиксација гласнице настале услед захваћености крикоаритеноидног зглоба, представљају туморе који се оперишу тоталном ларингектомијом или *near total* ларингектомијом. Тумори који су својим растом извршили пробој тиреоидне хрскавице и инвазију спољашњег перихондријума, тумори са екстензијом изван ларинкса, тумори глотиса са захватањем субглотиса и крикоидне хрскавице, тумори постериорне комисуре, болесници који имају лошу плућну функцију код којих би примена, потенцијално функционално реконструктивних техника довела до могуће аспирације хране и пљувачке у постоперативном периоду и потенцијално компромитовало плућну функцију, спадају у групу пацијената који се иницијално третирају тоталном ларингектомијом. Рецидиви након претходно примењених парцијалних ларингектомија или рецидиви након неуспешне радиотерапије, такође, представљају индикацију за применом тоталне ларингектомије.<sup>86</sup>



Слика 7. Тотална ларингектомија - ресекат

Хируршка техника подразумева препарацију и одстрањивање гркљана уз понекад ресекцију и мањег дела фаринкса са шивењем дефеката по слојевима. Преоперативна назогастрична сонда није потребна и храњење је могуће и без сонде у раном постоперативном периоду.<sup>18</sup> Адекватним шивењем мишића фаринкса, преларингеалне мускулатуре у постоперативном току независно од обима потенцијалне ресекције фаринкса не узрокује функционалне проблеме са деглутицијом. Дисање је на трахеостому која је дефинитивна. Глас је аларингеалан уколико није примарно уграђена вокална протеза и неопходна је фонијатријска рехабилитација. У зависности од мотивисаности пацијената, редовних долазака на третмане, степена едукације болесника, различита је успешност савладавања езофагеалног гласа и говора. Једном броју болесника са несавладаним езофагусним гласом се секундарно уграђује вокална протеза. Коришћење електроларинкса данас је знатно ређе. Тотална ларингектомија иако онколошки ефикасна оставља значајне функционалне дефиците. Последње деценије је забележен тренд раста студија које анализирају квалитет живота пацијената са различитим патолошким стањима и након примењених различитих видова лечења. Приметан је тренд повећања нехируршких орган презервирајућих метода у циљу избегавања тоталне ларингектомије. Такође, хируршке технике којима се „чува“ орган у мањој или већој мери утичу на смањен број болесника са узнапредовалим карциномом ларинкса који је оперисан тоталном ларингектомијом.<sup>87</sup> Нoffman у својој студији анализира све већи број нехируршких орган презервирајућих приступа узнапредовалом ларингеалном карциному и доводи у сумњу овај тренд са забележеном смањеном стопом преживљавања болесника са ларингеалним карциномом.<sup>8</sup>

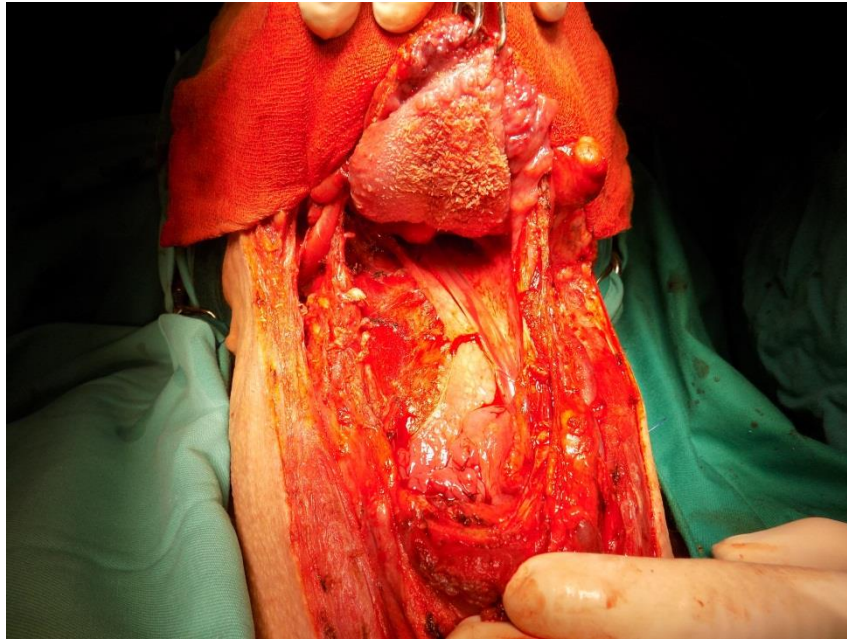
### **Фаринголарингектомија (*Pharyngolaryngectomy*)**

Туморски процеси хипофаринкса и ларинкса захтевају хируршки приступ којим ће бити одстрањен део ждрела или читаво ждрело као и део ларинкса или читав ларинкс.

Парцијална фарингектомија са парцијалном ларингектомијом (супраглотисна хемифаринголарингектомија) се ради код карцинома пириформног синуса са ширењем на ларинкс без фиксације гласница. Тумори пириформног синуса са ширењем на



ларинксне структуре са фиксацијом гласнице се решавају тоталном ларингектомијом која је проширена на парцијалну фарингектомију.



Слика 8. Фаринголарингектомија

#### 1.10.1.2. Затворене хируршке технике (ендоскопска хирургија ларинкса)

Поред отворених хируршких техника тзв. спољним приступом могуће је третирати карциноме ларинкса и ендоскопским приступом тзв. затвореним техникама. 1920. године од стране Lynch-а је представљена прва ендоскопска хордектомија. 1973. Lillie и De Santo као и Kleinsasser 1974. године представљају серију ендоскопских хордектомија хладним инструментима са одличним резултатима. Kumar Patel 1964. године уводи у праксу CO<sub>2</sub> ласер. Ласер (*Light Amplification of Stimulated Emission of Radiation*) употребљава 1970. године Geza Jako као прву интервенцију под операционим микроскопом и 1975. године, првом ендоларингеалном ласерском ресекцијом ларингеалног карцинома од стране Strong-а, ендоларингеална хирургија ларинкса је добила данашње обресе.<sup>88-91</sup>

Од стране Европског ларинголошког друштва (ELS) је 2000. године предложена подела и класификација ендоскопских хордектомија у циљу бољег праћења постоперативних резултата.<sup>88</sup> Такође, 2009. године је предложена и класификација ендоскопских супраглотисних ларингектомија.<sup>92</sup>

Последње деценије је ендоларингеална ласерска хирургија широко прихваћена и развијена у једну прихваћену методу лечења раног глотисног канцера и супраглотисног карцинома и довела до значајног смањења примене отворених хируршких техника у третману ових карцинома. Ласером је омогућено лакше извођење ендоларингеалних интервенција у односу на хладну хирургију, мањи морбидитет због мањег крварења које се постиже у зони термалне дифузије. Бољи увид у операционо поље без крварења, адекватна обученост оператора, адекватана преоперативна анализа проширености туморског процеса омогућава хируршко лечење ларингеалних карцинома I и II стадијума. И даље постоје контроверзе у вези са третирањем ларингеалних T3 карцинома и затим карцинома предње комисуре. Steiner и Ambrosch наводе да се ендоларингеалном ласерском хирургијом постижу добри резултати и код T3 карцинома ларинкиса и код тумора предње комисуре.<sup>93,94</sup>

Ендоскопске ларингектомије се могу поделити на:

- ендоскопске глотисне ларингектомије
- ендоскопске супраглотисне ларингектомије

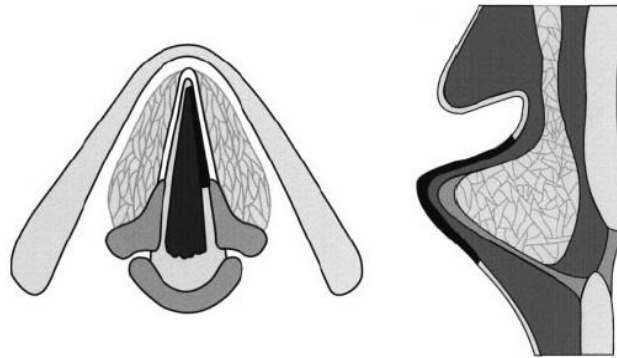
#### 1.10.1.2.1. Ендоскопске глотисне ларингектомије

Поделом Европског ларинголошког друштва из 2000. године, глотисне ларингектомије су сврстане у пет категорија, да би предлогом истог друштва из 2007. године у поделу уврштена и шеста група глотисних ендоскопских ларингектомија тј. хордектомија.

- Тип I – субепителијална хордектомија
- Тип II – сублигаментарна хордектомија
- Тип III – трансмускуларна хордектомија
- Тип IV – тотална/комплетна хордектомија
- Тип V – проширена хордектомија
- Тип VI – хирургија предње комисуре

### Субепителијална хордектомија

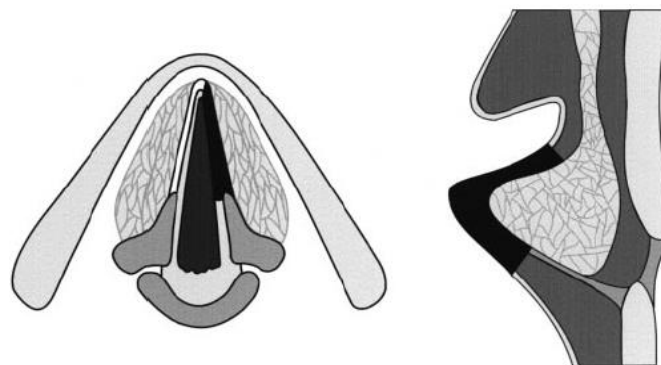
Хордектомија тип I је најмање инванзивна ендоларингеална хируршка интервенција која подразумева ресекцију епитела гласнице кроз површински слој ламине проприе. Ради се као дијагностичка процедура у циљу узимања биопсије. Може бити и терапијска уколико је у биоптираном материјалу присутан *Ca in situ*.



Слика 9. Субепителијална хордектомија

### Сублигаментарна хордектомија

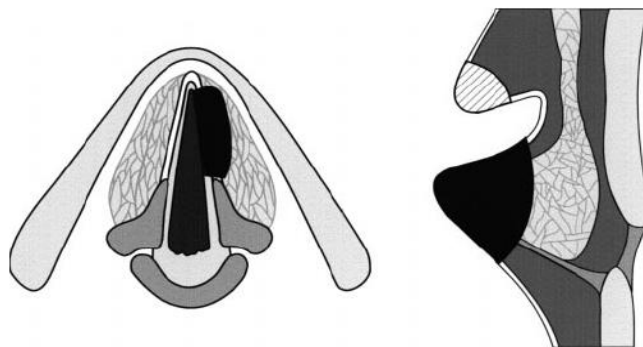
Хордектомија тип II или сублигаментарна хордектомија је хируршка интервенција којом се комплетно одстрањује епител и вокални лигамент од предње комисуре до аритеноидног наставка. Представља дијагностичку методу или терапијску методу код *Ca in situ* или микроинванзивног карцинома. У ресекату се налази епител гласнице, Рајнкеов простор и вокални лигамент.



Слика 10. Сублигаментарна хордектомија

### Трансмускуларна хордектомија

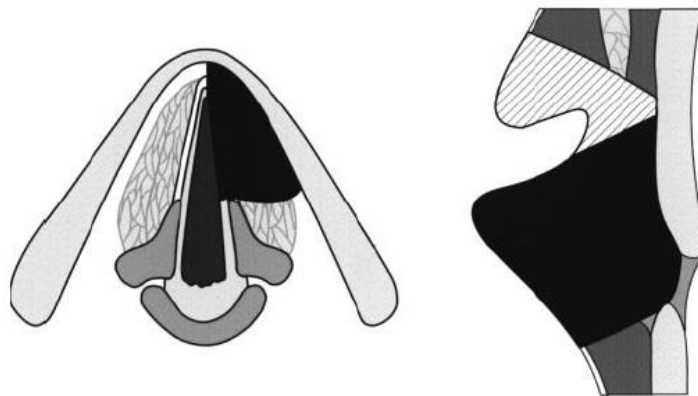
Хордектомија тип III је хируршка интервенција којом се комплетно одстрањује епител од предње комисуре до вокалног наставка аритеноида, вокални лигамент, део мишића и могуће део венстрикуларног набора. Применљива је у терапији суперфицијалних карцинома са очуваном покретљивошћу гласнице.



Слика 11. Трансмускуларна хордектомија

### Комплетна хордектомија

Хордектомија тип IV представља комплетну хордектомију којом се третирају T1a карциноми гласнице где ресекат садржи комплетну гласницу од предње комисуре до вокалног наставка аритеноида и латерално до унутрашњег перихондријума тиреоидне хрскавице. У склопу тоталне хордектомије је могућа парцијална или комплетна ресекција венстрикуларног набора.

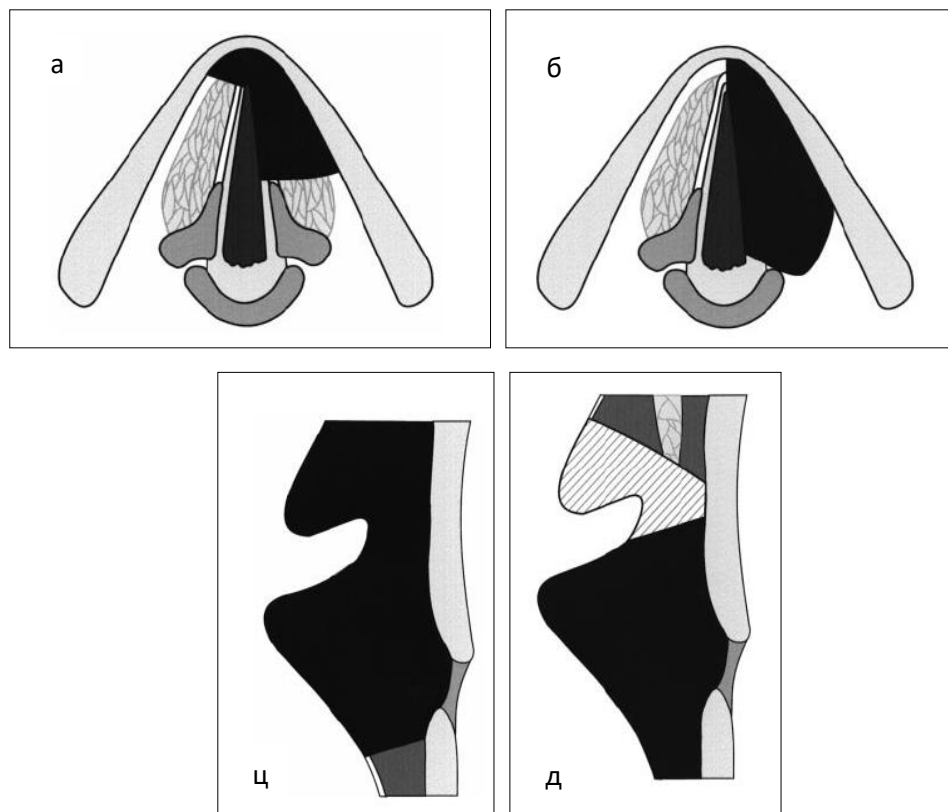


Слика 12. Комплетна хордектомија

### Проширена хордектомија

Хордектомија тип V је хордектомија која може поред ресекције целокупне гласнице бити проширена на:

- а) супротну гласницу (ресекција и предње комисуре, петиолуса епиглотиса, дела или читаве супротне гласнице)
- б) аритеноид (ресекција дела или читавог аритеноида)
- ц) вентрикуларни набор (ресекција Моргањијевог вентрикулуса)
- д) део ка субглотису у дужини до 1cm ниже од гласница

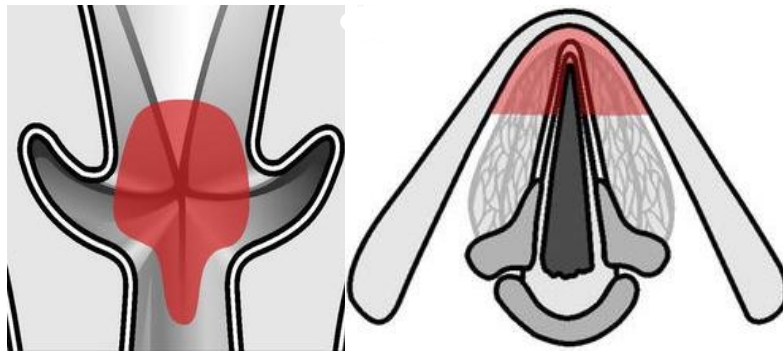


Слика 13. Проширена хордектомија. а) хордектомија Va, б) хордектомија Vb, ц) хордектомија Vc и д) хордектомија Vd

### Хордектомија тип VI (предња комисура)

На предлог Европског ларинголошког друштва 2007. године је уврштена у класификацију ендоскопских глотисних ларингектомија и хордектомија тип VI као хируршка интервенција предње комисуре, предњих делова обе гласнице или петиолуса

епиглотиса. Изводљива је код пажљиво селекованих пацијената са карциномом предње комисуре без инфилтрације тиреоидне хрскавице.



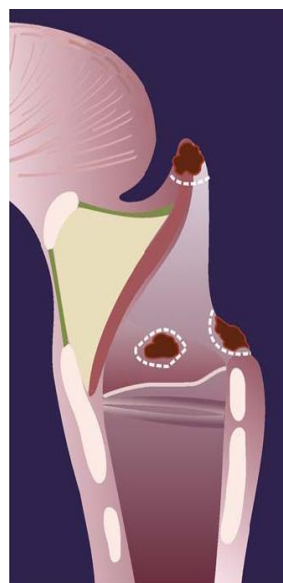
Слика 14. Хордектомија предње комисуре

#### 1.10.1.2.2. Ендоскопске супраглотисне ларингектомије

На предлог Евроског ларинголошког друштва 2009. године начињена је класификација ендоскопских супраглотисних ларингектомија на четири категорије.<sup>92</sup>

##### **Ендоскопска супраглотисна ларингектомија - тип I**

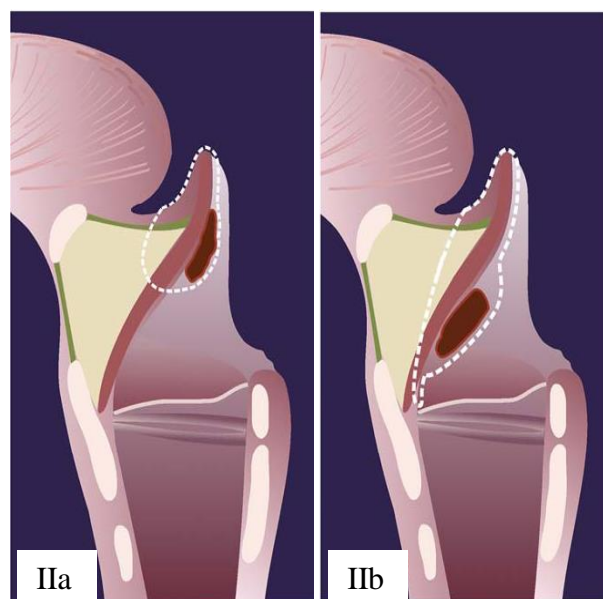
Представља хируршку интервенцију малих T1, добро ограничених, суперфицијалних тумора на слободној ивици епиглотиса, ариепиглотског набора, аритеноида или вентрикуларног набора. Добра визуелизација тумора, адекватна процена проширености туморског процеса и његова презентација, омогућавају ову интервенцију и хладним инструментима, без ласера, уз суфицијентну хемостазу. Функционални резултати су одлични.



Слика 15. Ендоскопска супраглотисна ларингектомија тип I

### Медијална супраглотисна ларингектомија без ресекције преепиглотисног простора - тип II

Ова супраглотисна ендоскопска интервенција се изводи као тип IIа код T1 карцинома супраглотиса који су смештени на супрахиоидном делу епиглотиса или као IIб код T1 карцинома супраглотиса смештених инфрахиоидно. Тип IIа подразумева парцијалну епиглотектомију, а тип IIб подразумева тоталну епиглотектомију. С'обзиром да је епиглотис одстрањен у постоперативном току се могу очекивати повремене аспирације хране и течности али се адекватном рехабилитацијом гутања постижу задовољавајући функционални резултати.

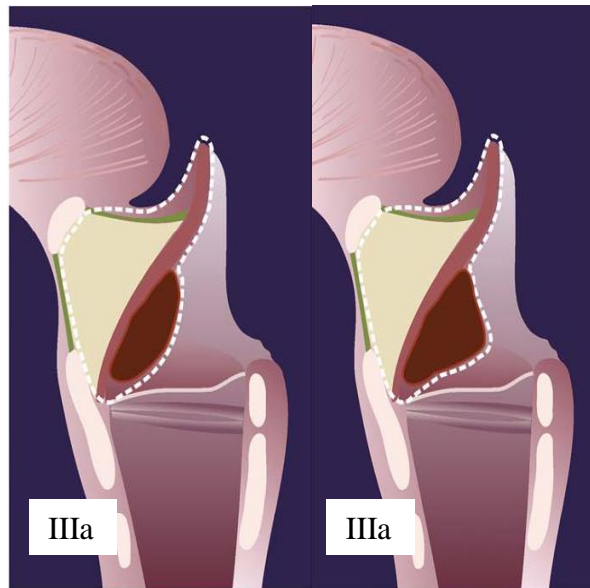


Слика 16. Медијална супраглотисна ларингектомија без ресекције преепиглотисног простора - тип II

### Медијална супраглотисна ларингектомија са ресекцијом преепиглотисног простора - тип III

Супраглотисна ендоскопска ларингектомија тип III се изводи код T2 тумора супраглотиса са ширењем на више од једног субрегиона супраглотиса. Изводи се као Тип IIIа са ресекцијом читавог епиглотиса са петиолусом и преепиглотисним простором, али и као Тип IIIб код T2 карцинома супраглотиса који се шире на вентрикуларни набор где у ресекат улази и вентрикуларни набор. Како се ради о опсежнијој хируршкој интервенцији и ресекцији два ларингеална сфиктера,

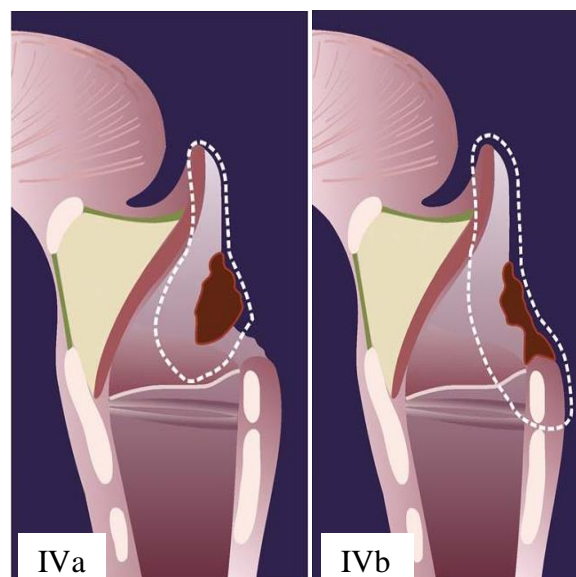
постоперативно је потребна рехабилитација гутања у циљу превенирања аспирације. По завршеној рехабилитацији функционални резултати деглутиције су задовољавајући.



Слика 17. Медијална супраглотисна ларингектомија са ресекцијом преепиглотисног простора - тип III

#### Латерална супраглотисна ларингектомија - тип IV

Латерална супраглотисна ларингектомија се може извести као тип IVa која подразумева ресекцију слободне ивице епиглотиса, фарингоепиглотисног набора, арипеиглотисног набора и вентрикуларног набора или као тип IVb који у ресекату има још и аритеноид, предњи или медијални део пириформног синуса.



Слика 18. Латерална супраглотисна ларингектомија - тип IV



Бројни радови и студије су објављени са упоредном анализом, ефикасности и функционалним резултатима ендоларингеалне хирургије са једне стране и отворених хируршких приступа и радиотерапије код почетних стадијума ларингеалних карцинома са друге стране. Закључци су такви да је морбидитет знатно нижи употребом ендоларингеалне ласерске хирургије, трошкови лечења нижи, опоравак бржи, функционални резултати бољи а постоји довољно простора за накнадну поновљену хирургију било затвореним приступом или отвореним или евентуалну накнадну примену радиотерапије. Већина студија се односи на третман раног глотисног канцера Т1 и Т2 категорије без метастаза у регионалним лимфним чворовима.<sup>95-98</sup>

Затворене хируршке технике су удружене са мањим морбидитетом, краћим опоравком, мањим компликацијама, бољим функционалним резултатима у смислу бољег гласа, значајним смањењем трошкова лечења. Предност у односу на радиотерапију је могућност понављања хируршке интервенције у мањем обиму од тоталне ларингектомије у случају појаве рецидива. Примењивост ендоларингеалних ендоскопских хируршких метода је неоспорна у циљу лечења почетног ларингеалног карцинома стадијума I и II. Могућности лечења овим обликом хирургије Т3 карцинома ларинкса су опречне. Steiner наводи успех од 95% у серији од 263 пацијената са Т1 и Т2 карциномима код којих није захваћена предња комисура и 86% у случају захватања предње комисуре. Исти аутор наводи и могућу ендоларингеалну ресекцију тиреоидне хрскавице у случају њене инвазије. Ambrosch и сар. наводе у серији од 167 пацијената са Т2b и Т3 карциномима ларинкса петогодишњу контролу болести од 74% и 68%. Како Т3 карциноми носе велики ризик већ присутних метастаза у регионалним лимфним чворовима употреба ендоскопских метода у лечењу карцинома ларинкса мора бити у комбинацији са дисекцијом врата.<sup>93,94</sup>

#### 1.10.2. Дисекције врата

Растом туморског процеса у ларинксу расте и могућност метастазирања. Метастазирање је основна карактеристика и вид понашања малигних тумора. Малигноми ларинкса метастазирају у регионалне лимфне чворове врата па успешна хируршка терапија карцинома ларинкса подразумева уз неки вид ларингектомије и дисекцију врата.

Историјски посматрано у XIX веку је владало мишљење да метастазирање тумора у лимфне чворове врата чини те туморе иноперабилним. Све до 1906. године када George Crile предлаже своју операцију за „радикално испражњење врата“. Његова концепција подразумева дисекцију лимфних чворова у блоку са околним структурама за разлику од његових претходника када је рађена енуклеација болесног лимфног чвора.<sup>99</sup> Martin Hayes 1941. године даје велики допринос развоју хирургије главе и врата и стандардизације радикалне дисекције врата. Операција по Хејсу подразумева пражњење лимфних чворова врата уз обавезно уклањање у блоку стерноклеидомастоидног мишића, омохиоидног мишића, субмандибуларне жлезде, унутрашње југуларне вене и акцесорног живца. Како овај вид радикалне операције изазива и функционалне испаде долази до развоја идеје о функционалности оперативних захвата и то најизраженије у латиноамеричким земљама. Osvaldo Suarez је предводник ове идеје по којој је потребно одстранити болест али сачувати околне структуре врата које нису захваћене туморским метастатским процесом. Након Suarez - а највећи допринос промовисању функционалне дисекције врата је дао Ettore Bocca поделивши дисекције врата на радикалне и функционалне. Ако нема контраиндикација за функционалну дисекцију врата у виду: фиксираних лимфонодуса, рецидива у лимфонодусима након претходног зрачења или операције, функционална дисекција даје степен онколошке радикалности исто као радикална дисекција врата уз избегавање непотребних мутилација, функционалних поремећаја и козметских поремећаја. Такође, функционална дисекција врата се може и обострано начинити.<sup>99,100</sup>

Могућност разликовања здравог од болесног лимфног чвора и метастатског од реактивног лимфног чвора је од изузетног значаја у дијагностици и одабиру адекватног медицинског третмана. Ултразвук врата предствља најчешће коришћену методу у прегледу лимфних чворова врата. Код сваког лимфног чвора описује се величина, облик, хилус и васкуларизација. У појединим променама ових карактеристика траже се знакови потенцијалне метастазе. Величина лимфног чвора варира са годинама старости али и регије у којој се лимфни чвор налази. Прихваћено је да краћи дијаметар здравог лимфног чвора мора бити мањи од 8mm. Пасуљаст облик лимфног чвора упућује на здрав облик. Било каква промена односа дијаметара, где се тај однос поремети и износи ширина/дужина  $>0.67$ , указује на потенцијалну метастатску болест. Здрави лимфни чворови су хипоехогени, јасно ограничени са хиперехогеним хилусом. Такође, здрави лимфни чворови могу бити са наглашеном васкуларизацијом или без

васкуларизације али никада не смеју имати периферну васкуларизацију, то је знак малигнитета. Ултразвук иако значајна метода у дијагностици потенцијалних метастаза у регионалним лимфним чворовима није 100% поуздана. Потребно је да туморски процес достигне одређену величину у лимфном чвору да би био детектабилан, такође и све описане морфолошке пормене морају постојати да би се посумњало на присуство малигне болести у лимфним чворовима. По студији Алама и сарадника из 2008. године приказани су резултати сензитивности и специфичности ултразвука у оцени појединих карактеристика лимфног чвора и потенцијалне поузданости у постављању дијагнозе присутних метастаза.<sup>68</sup>

Табела 1. Сензитивност и специфичност морфолошких параметара лимфног чвора који указују на присуство малигног процеса

Параметри	Сензитивност	Специфичност	Поузданост
Хилус	89%	81%	86%
Архитектура	85%	66%	78%
Границе	62%	75%	67%
Величина	81%	88%	84%
Облик	57%	56%	56%
Укупно	98%	59%	84%

*Power Doppler* и процена васкуларизације има сензитивност од 83-89% и специфичност 87-98% па се сматра једним од најбитнијих параметара у процени метастатских депозита у лимфним чворовима врата. Употреба *Fine Needle* аспирационе биопсије *FNAB* или *Core Needle* биопсије *CNB* значајно се повећава сензитивност, специфичност и поузданост.

Табела 2. Сензитивност и специфичност примењених метода у дијагностици малигног процеса у лимфним чворовима

Параметри	Сензитивност	Специфичност	Поузданост
ЕНО	98%	59%	84%
ЕНО + FNAC	90%	100%	93%
ЕНО + CNB	98%	100%	99%

*FNAB* може показати присуство малигне болести у лимфном чвору и када су стандардни *ЕНО* и *СТ* негативан. Користи се и код лимфних чворова већих од 4mm.

Носи 15% вероватноће да је узети материјал неупотребљив и описана је могућност од 18% промашивања окултне метастазе.<sup>102</sup>

Америчка академија за оториноларингологију – хирургију главе и врата (ААО-ННС) дефинисала је седам различитих дисекција врата и њихову терминологију:

1. Радикална дисекција врата
2. Модификована радикална дисекција врата
3. Селективна дисекција врата
  - Супраомохиоидна дисекција врата
  - Постеролатерална дисекција врата
  - Латерална дисекција врата
  - Антериорна дисекција врата
4. Проширена радикална дисекција врата

#### **Радикална дисекција врата**

Представља уклањање свих лимфних нодуса врата који се налазе у простору који одређује доња ивица мандибуле, горња ивица клавикуле, напред латерална ивица стернохиоидног мишића, хиоидне кости и контралатералног предњег трбуха дигастрикуса, назад предња ивица трапезијуса. Одстрањују се сви лимфонодуси од I до V групе, *n. accessorius*, *v. jugularis interna*, *m. sternocleidomastoideus* и субмандибуларна жлезда.

#### **Модификована радикална дисекција врата**

Подразумева ексцизију свих лимфних структура врата као и радикална дисекција уз очување једне или више нелимфатичних структура: акцесорног живца, унутрашње југуларне вене и стерноклеидомастоидног мишића. У зависности од броја сачуваних структура модификована радикална дисекција врата може бити тип III када су сачуване све структуре, тип II када су сачуване две или тип I када је сачувана једна нелимфатична структура.

### Селективна дисекција врата

Подразумева било који тип цервикалне лимфаденектомије када се чува једна или више група нодуса који се иначе у склопу радикалне дисекције врата одстрањују уз обавезно очување нелимфатичних структура.

- Супраомохиодна дисекција врата - односи се на уклањање лимфонодуса групе I, II и III. Доња граница ове дисекције је трбух омохиодног мишића на месту где прелази преко унутрашње југуларне вене а задња граница је задња ивица стерноклеидомастоидног мишића.

- Постеролатерална дисекција врата – односи се на уклањање субокципиталних, ретроаурикуларних, горње југуларних, средње југуларних, доње југуларних и нодуса задњег троугла врата.

- Латерална дисекција врата – подразумева уклањање горње југуларних, средње и доње југуларних нодуса врата.

- Антериорна дисекција врата – подразумева уклањање нодуса предње стране врата и то претрахеалне, паратрахеалне, перитиреоидне. Горња граница дисекције је хиоидна кост, доња граница је супрастернална инцизура а латералне границе су заједничке каротидне артерије.

Наравно некада проширење болести диктира обим дисекције па селективна дисекција врата не мора да буде стриктно одређена поменути групама лимфонодуса већ постоје индивидуално различите варијације, најчешће се код латералне дисекције врата одстрањује горња и средња југуларна група без ексцизије доње југуларне групе.

### Проширена радикална дисекција врата

Односи се на уклањање једне или више додатних група нодуса и/или нелимфатичних структура које обухвата радикална дисекција врата. Од лимфонодуса ту се убрајају парафарингеални, медијастинални, паратрахеални, а од нелимфатичних структура каротидна артерија, *n. hypoglossus*, *n. vagus*, мускулатура врата.

Дисекција врата са одговарајућом ларингектомијом обезбеђује одстрањење болести и могућност ка дефинитивном оздрављењу. Међутим, код појединих стадијума

ларингеалних карцинома у тренутку оперативног лечења нису присутне метастазе врата које се могу рутински клиничким испитивањем и допунским дијагностичким методама, ултразвук врата, СТ или NMR, доказати. Присуство ових окултних метастаза је доказано у постоперативном периоду развојем метастаза у до тад неоперисаном врату. Такве метастазе представљају окултне метастазе па се дисекције врата могу поделити и на елективне дисекције врата, јер се превентивно и код клинички негативних вратова ради дисекција у циљу спречавања развоја метастаза у лимфним чворовима. Како је разним студијама доказано присуство метастаза у лимфним чворовима и код N0 врата, код супраглотисних карцинома у 17,7%, постоји онколошка оправданост да се у истом акту са одговарајућом ларингектомијом начини и елективна дисекција врата која је по типу селективна дисекција врата и која подразумева ексцизију оних група лимфонодуса у којима се очукује потенцијално метастазирање ларингеалног карцинома.<sup>100</sup>

Метастаза у лимфном чвору не представља само присуство малигне ћелије или више њих у њему већ способност те ћелије да преживи у том амбијенту и започне са својом деобом. Настанак метастаза није само механички већ имунобиолошки процес. Присуство малигне ћелије са активном митозом је сигуран знак метастазирања у лимфни чвор. Обзиром да је потребно време да малигни процес у лимфном чвору деобама достигне одговарајућу величину и својим присуством измени карактеристике здравог лимфног чвора и представи се знацима који се могу уочити дијагностичким методама (ЕНО, СТ), често се присуство малигног процеса у лимфном чвору докаже постоперативно хистопатолошком претрагом или појавом чвора на врату код претходно начињене ларингектомије али неоперисаног врата. Присуство оваквих метастаза представља окултне метастазе у лимфним чворовима врата. Са друге стране, немогућност уочавања малигног процеса у лимфним чворовима чак ни хистопатолошком претрагом а појавом чвора на врату и након начињене дисекције врата или пак на контралатералној страни од стране дисекције и постојања примарног тумора ларинкса, указује на микрометастазе.<sup>100,101</sup>

С'обзиром на могућност окултног метастазирања постављено је питање да ли је код сваког карцинома ларинкса оправдано радити елективну дисекцију врата. Доказано је да рТ1 карциноми дају низак проценат метастазирања па се код рТ1 и рТ2 карцинома глотиса због специфичности тумора да касно метастазирају не ради елективна дисекција врата док се код Т1 карцинома супраглотиса и субглотиса не ради елективна

дисекција врата. Све остале категорије су повезане са већим степеном метастазирања и примена елективне дисекције врата код N0 врата је онколошки оправдана.<sup>100-105</sup>

Како би дисекција врата била што поштеднија или како би се чак и избегла, последње деценије је *sentinel* лимфни чвор био у научном фокусу. Sentinel лимфни чвор представља чвор који се теоретски налази на првој линији одбране и који први прикупља лимфу која се дренира из подручја туморског процеса на ларинксу. За очекивати је да ако нема присутних метастаза у том лимфном чвору да не би требало да их има ни на даљем путу лимфе, те уколико постоји могућност идентификације тог чвора, његове ексцизије и анализе и доказивања одсуства метастаза, може избећи дисекција врата. Како је ово тренд који је нашао значајно место у хирургији карцинома пениса и карцинома дојке сматрало се да је принцип примењив и за остале карциноме. Међутим, због појаве прескачућих метастаза као и немогућности идентификације сентинел лимфног чвора код карцинома ларинкса његова улога и значај је ограничен.<sup>106,107</sup>

Од стране Ferlita и сар. је 2011. предложена нова класификација дисекције врата где би се прецизнијим кодираним описом скраћеницама добила могућност бољег праћења појединих приступа и ефеката лечења. Њихов предлог подразумева прецизније навођење групе лимфних чворова које се одстрањују, као и структура нелимфатичних елемената које се одстрањују. Ова класификација још није шире прихваћена и треба да у будућем раду докаже своју практичност и применљивост.<sup>108</sup>

### 1.10.3. Терапија удаљених метастаза ларингеалних карцинома

Метастазирање туморског процеса ларинкса, најчешће узнатредовалог тумора, може бити и у удаљене органе. Најчешће ларингеални карцином метастазира у плућа, јетру, кости. Вероватноћа удаљених метастаза је директно пропорциона степену узнатредовалости тумора и степену већ присутних метастаза у регионалним лимфним чворовима врата. Удаљене метастазе су најчешће код супраглотисних карцинома и то у 7-12% свих оболелих пацијената. Најчешће удаљене метастазе су оне на плућима и то са учесталашћу од 50% до 80% свих удаљених метастаза. Солитарне метастазе се приказују као дијагностички проблем јер се отежано разликују од другог примарног, синхроног туморског процеса на плућима. Због етиолошке повезаности, у

канцерогенези, оних фактора који свој ефекат испољавају на читавој слузници горњих и доњих дисајних путева и усвојеног Slaughterovog концепта поља канцеризације (*field cancerisation*), могуће је присуство другог примарног тумора на плућима те се његово присуство протумачити као удаљена метастаза иако објективно није дошло ни до метастазирања у регионалне лимфне чворове врата. Присуство метастаза у лимфним чворовима врата, свакако, додатно компликује претходну слику и отежава адекватан терапијски приступ јер код другог примарног је могуће применити хируршке методе лечења на оба туморска процеса ако нема метастаза у лимфним чворовима врата док се код присутних метастаза у лимфним чворовима врата други примарни тумор на плућима тумачи као удаљена метастаза и хемотерапија је вид избора.<sup>109</sup>

#### 1.10.4. Терапија рецидивантног ларингеалног карцинома

Рецидивантни тумори се представљају као посебан проблем у лечењу ларингеалних карцинома и приступ рецидиву је специфичан са аспекта места рецидивирања, величине и претходно примењеног модалитета лечења. Рецидиви настали након хируршког третирања почетних ларингеалних карцинома се третирају орган презервирајућим хируршким методама или тоталном ларингектомијом. Узнапредовали тумори који дају рецидив након претходно примењеног хируршког облика лечења могу се третирати тоталном ларингектомијом уколико је претходно примењена нека од парцијалних ларингектомија, радикалном дисекцијом врата или њеном модификацијом уколико је претходно примењена селективна дисекција врата. Уколико у лечењу карцинома ларинкса није примењена радиотерапија она се може применити код појаве рецидива претходно оперисаних узнапредовалих карцинома. Појава удаљених метастаза индикује примену хемотерапије. Неуспех након примарне хеморадиотерапије у третману ларингеалних карцинома подразумева примену *salvage* хирургије.

#### 1.10.5. Нехируршка терапија ларингеалних карцинома

Оптимални терапијски одабир у третману ларингеалних карцинома мора обезбедити одстрањење болести, омогућити задовољавајуће посттерапијске функције, свести нежељене ефекте и потенцијалне компликације на што нижу меру, спречити



појаву рецидива и омогућити преживљавање пацијенту у складу са степеном узрапредовалости туморског процеса. Свакако терапијски избор је индивидуалан и у његовом одабиру поред карактеристика самог туморског процеса, локализације, величине, узрапредовалости, важну улогу имају и опште стање организма, присуство коморбидитетних стања, година старости болесника, али и читав низ немедицинских параметара који су специфични за одређено подручје који могу утицати на крајњи исход, а који подразумевају економску ситуацију, степен развијености здравствене службе, могућност спровођења парвовремене и адекватне хемо и/или радиотерапије, могућност периодичног јављања пацијента на редовне онколошке контроле.

Нехируршка терапија карцинома ларинкса може бити:

- Зрачна терапија (радиотерапија) - RT
- Хемотерапија - CT
- Комбинација радиотерапије и хемотерапије - CRT
- Фотодинамска терапија - FT
- Симптоматска супортативна терапија

#### 1.10.5.1.Зрачна терапија (радиотерапија) - RT

Зрачна терапија је у медицинској употреби у третману карцинома дуже од 100 година и открића „X“ зрака 1895. године од стране Wilhelma Röntgen-a. Већ следеће године Emil Grube је употребио „X“ зраке у терапијске сврхе зрачењем карцинома са циљем излечења. Подразумева дејство радиоактивног јонизујућег зрачења на малигно ткиво у циљу контролисања и убијања малигнућ ћелија. Како је туморско ткиво састављено од ћелија убрзаног метаболизма и убрзаног ћелијског циклуса, јонизујућим зрачењем се изазивају промене на ДНК материјалу и последично изазивање смрти малигне ћелије или њене дисфункције било директним оштећењем ДНК материјала или индиректно стварањем слободних радикала из околне воде.<sup>110,111</sup>

Зрачна терапија подразумева три вида апликације и то:

- Радиотерапију спољашњим зрачењем XRT
- Унутрашња радиотерапија (брахитерапија)
- Системска радиоизотопска зрачна терапија (нуклеарна медицина)

У терапији ларингеалних карцинома радиотерапија спољашњим зрачењем је једина у употреби. Стандардна је дводимензионална терапија „X“ зрацима добијених из различитих извора „X“ зрака и линеарних акцелератора. Количина „X“ зрака добијена зрачењем се мери у Грејима (*Gray*) и варира од типа и стадијума тумора. У терапији солидних ларингеалних епителијалних тумора се просечно користи радиотерапија од 60-80Gy или 2Gy дневно. Она се спроводи свакодневно у дневним дозама од пар минута, пет дана у недељи током седам недеља. Ова укупна количина „X“ зрака и енергије који они преносе на ткиво се поделом на свакодневна зрачења фракционише и омогућава здравим ћелијама, које су такође оштећене јонизујућим зрачењем али у мањој мери од туморских ћелија у стадијумима деобе, да се опораве. Туморске ћелије имају мање способности на адекватну обнову. Такође фракционисање омогућава да се туморске ћелије које су биле у фазама ћелијског циклуса који је мање сензитиван на зрачење „ухвате“ у фази која је осетљивија на зрачење у неком будућем третману. Туморске ћелије, које су хронично хипоксичне, су радиорезистентне па понављањем зрачења у оквиру фракционисања повећава се могућност „погађања“ туморске ћелије у фази реоксигенације и последичног ћелијског оштећења индиректним начином стварањем слободних радикала.<sup>112</sup>

Радиотерапија може бити примењена сама или у комбинацији са хируршком терапијом или хемотерапијом. Може бити куративна, адјувантна, неoadјувантна или палијативна.

Хиперфракционисање подразумева деобу укупне дозе зрачења у већи број доза тако што се уместо једне дозе дневно она добија два пута дневно. Супротно хиперфракционисању све више се анализира и хипофракционисање где се укупна доза дели у мањи број доза које ће бити апликоване. Основа ефекта хипофракционисане терапије лежи у томе да се туморским ћелијама овим принципом не дозволи и не да довољно времена за реституцију. Акцелерација подразумева исту укупну дозу зрачења али убрзано примењену где се уместо седам недеља зрачење примењује шест недеља. Овим модификацијама зрачне терапије се желе постићи бољи онколошки резултати, побољшати преживљавање и онколошка контрола болести. Garden и сар. наводе 62% локалне контроле код T2N0M0 стадијума код стандардне зрачне терапије и 79% код истог стадијума али апликоване хиперфракционисане зрачне терапије.<sup>112</sup>

Увођењем софтверских решења којима се може визуелизовати и програмски обрадити разлика туморског ткива од околног ткива, на начињеним компјутеризованим томографијама или снимцима NMR-а, отворена је могућност примене савремене тродимензионалне конформалне терапије 3DCRT. Суштина овог приступа је у поштеди зрачења околног здравог ткива и његовог оштећења. Адекватно мапирање туморског ткива у коме је профилисан сваки радијациони зрак да одговара профилу тумора коришћењем вишеслојног колиматора и варијабилних зрака побољшава ефекат зрачења смањујући релативну токсичност околног здравог ткива и омогућавајући испоруку већих доза зрачења туморском ткиву које се не би могле испоручити конвенционалним методама.<sup>113,114</sup>

Зрачна терапија се може применити куративно и то самостално или у комбинацији са хирургијом или хемотерапијом. Зрачна терапија се примењује код свих пацијената којима хируршка терапија није могла бити индикована због узрапредовалости болести, старости и присутних коморбидитетних стања. Применљива је и као палијативна метода лечења.

Последице зрачне терапије могу бити ране и касне и подразумевају присуство тегоба у чијој основи је оштећење околног здравог ткива зрацима. Радиоепителитис и мукозитис, сувоћа уста, отежано гутање, мучнина и повраћање, едем ткива, хондрорадионекроза, стриктуре, стазни отоци врата, хиперпигментација, ирадијациони мијелитис, неуронитиси, стерилитет, представљају најчешће последице зрачне терапије.

Бројне су студије објављене које потврђују бољу фонаторну функционалност након зрачне терапије него након примењених хируршких третмана. Наравно негативне стране зрачне терапије остају а то је да се не може поновити, да се на терену озраченог ткива теже уочава рецидив, да накнадна хируршка интервенција бива праћена бројним компликацијама. У неким земљама западне Европе, Канади и В. Британији је радиотерапија раних ларингеалних карцинома али и узрапредовалих карцинома најзаступљенији вид лечења. У САД-у и Немачкој је хируршка метода лечења ларингеалних карцинома доминантна. Код Т3 глотисног карцинома у В. Британији у 96% случајева је први вид терапијског приступа зрачењем.<sup>112,115-118</sup>

#### 1.10.5.2. Хемотерапија

Хемотерапија представља термин који се употребљава да означи употребу различитих лекова којима се „уништава“ туморско ткиво. Док су хируршка терапија или радијациона терапија ограничене на одређено поље дотле се хемотерапијом може деловати на малигно алтерисане ћелије које се налазе било где у организму и често у виду удаљених метастаза бивају одвојене од примарног туморског процеса.

Хемотерапија може бити куративна или палијативна и представља предмет интересовања медицинске онкологије. Хемотерапија се може употребљавати са радиотерапијом, конкурентно, у оквиру третмана узнапредовалих ларингеалних карцинома који су иноперабилни или постоје контраиндикације за примену хирургије. Примењује се адјувантно након примењене хируршке методе код сумње на присуство рецидива али се може применити и неoadјувантно као индукциона терапија коју потом прати хирургија или радиотерапија. Како су тумори који одреагују на хемотерапију уједно радиосензитивни тако се хемотерапија може користити као детерминанта којом се могу одредити тумори који би се даље третирали нехируршки и који ће дати адекватан одговор на зрачну терапију.

Хемотерапија може бити конвенционална или циљана тј. биотерапија. Конвенционална терапија подразумева примену Цисплатина, 5-флуороурацила 5FU, таксана (Доцетаксел) и других цитостатика који своје дејство испољавају на ћелије са израженом митотском активношћу. Туморске ћелије имају високу митотску активност а цитостатикима се спречава ћелијска деоба или пренос сигнала са рецептора на субмембранозне структуре. Обзиром да у људском телу поред туморских и друге ћелије показују високу митотску активност, за очекивати је да ће и оне бити погођене хемотерапијом и довести до потенцијалних нежељених ефеката. Ћелије коштане сржи, слузнице усне дупље и црева, фоликули длака, репродуктивне ћелије представљају оне које уз туморске ћелије, такође, бивају ледиране. Поједини цитостатици су хепатотоксични, нефротоксични, кардиотоксични. Нуспојаве хемотерапије зависе од врсте лека, примењене дозе, дужине терапије. Најчешће су присутне мучнина и повраћање, губитак апетита, депилација, дијареја, појава хематома, склоности као инфекцијама, малаксалост.

У хемотерапији ларингеалних карцинома се користе 5-флуороурацил (5FU), Цисплатин и Доцетаксел. 5FU је у употреби од 1962. године. Механизам дејства је

такав да блокира синтезу тимидилат синтазе и инхибише продукцију ДНК. Изазива дијареју, повраћање, главобољу, мукоситис, фотосензитивност, алопецију. Цисплатин је цитостатик који је у употреби од 1978. године, а откривен је још 1845. године. Заједно са 5FU налази се на листи есенцијалних лекова Светске здравствене организације. Начин апликације је као и за 5FU интравенски али је неуро, ото и нефротоксичан лек. Спречава репликацију ДНК и на тај начин спречава деобу туморских ћелија. Цисплатин представља основни цитостатик који се у комбинацији са другим цитостатикима користи у терапији различитих тумора. Описана је резистенција на цисплатин која у основи има различите механизме од стопирања његовог преузимања у ћелије, убрзане детоксикације, убрзане репарације ДНК или инхибиране апоптозе.<sup>119</sup> Доцетаксел се такође налази на листи есенцијалних лекова Светске здравствене организације, патентиран је 1986. а у употреби је од 1995. године. Доцетаксел спречава физиолошку деполимеризацију микротубула у одсуству гуанозин-5-фосфата (GTP) доводећи до значајног смањења нивоа слободног тубулина потребног за формирање микротубула и резултује инхибицијом митотске активности ћелије између метафазе и анафазе. Микротубули се не разграђују у ћелији већ се у присуству доцетаксела нагомилавају и изазивају апоптозу. Апоптоза започиње и блокирањем апоптоза-блокирајућег bcl-2 онкопротеина.<sup>120</sup>

За разлику од конвенционалне хемотерапије циљана хемотерапија тј. биолошка терапија делује циљано на ћелијске промене које узрокују карцином. Цетуксимаб представља моноклонално антитело које се везује за EGFR рецепторе и тиме блокира раст и деобу ћелија. Биотерапија се може комбиновати са радиотерапијом или са стандардном хемотерапијом. Примена биолошке терапије је последњих година доживела интензиван замах у терапији различити стања и болести и сматра се узданицом у лечењу различитих медицинских стања у наредним годинама. Многи биолошки лекови су у експерименталној фази примене или у фази испитивања ефеката на контролисаним групама и њихова шира примена се очекује у наредном периоду.

#### 1.10.5.3. Хеморадиотерапија

Хеморадиотерапија представља примену хемотерапије и радиотерапије. Она може бити конкурентна или секвенционална. Конкурентна подразумева истовремену примену зрачења и хемотерапије или секвенционална где након хемотерапије иде

зрачење. Хемотерапија се може применити у односу на хируршке процедуре као индукциона или неoadјувантна и као конкомитантна. Хемотерапија омогућава селекцију пацијената за потенцијалну примену радиотерапије код хемо- и радиосензитивних тумора. Хемотерапија може претходити хируршкој терапији или обрнуто. Уколико се примењује након хируршке терапије онда хеморадиотерапија има индикације код позитивних маргина ресекције, као и код детектованих удаљених метастаза. Уколико претходи хируршком лечењу онда она омогућава ресектабилност тумора смањујући његов волумен. Рандомизирана проспективна студија објављена 1991. године (*Department of Veteran Affairs – Laryngeal Cancer Study Group Trial*) наводи да индукциона хемотерапија коју прати радиотерапија омогућава успешан третман код унапредовалих ларингеалних карцинома избегавајући ларингектомију као хируршки вид терапијског приступа. Ова студија и њени закључци су формирали став у неким центрима да се терапијски приступ ларингеалним карциномима заснива на нехируршким видовима лечења а да се тотална ларингектомија примењује у виду *salage* хирургије. По наводу студије „више не постоји нити један разлог да се тотална ларингектомија примени као иницијални третман ларингеалног карцинома“.<sup>12</sup>

#### 1.10.5.4. Фотодинамска терапија

Фотодинамска терапија је минимално инванзивна терапијска процедура која подразумева испоруку селективне цитотоксичне активности малигним ћелијама. Састоји се од три есенцијалне компоненте и то: фотосензитајзера, светла и кисеоника. Нити једна од ових компоненти није токсична сама за себе али у комбинацији са остале две иницира фотохемијску реакцију која кулминира стварањем високо реактивних продуката кисеоничких радикала. Процедура подразумева примену фотосензитизујуће супстанце коју прати зрачење таласним дужинама које одговарају апсорпционом склоности фотосензитајзера. У присуству кисеоника започиње каскада догађаја које за циљ имају директну смрт туморских ћелија, оштећење микроваскуларног система тумора и индукцију локалне имфламаторне реакције. Посебно је примењива код почетних тумора када се њеном применом постижу добри функционални резултати. Даљи развој фотодинамске терапије је ограничен на развој фотосензитајзера али и могућности примене светала. Како је туморско ткиво ларинкса могуће лако озрачити,

светлом таласне дужине 600-800nm (црвено-тамно црвено), даља примена овог вида терапије ларингеалних карцинома је условљена развојем фотосензитајзера.<sup>121,122</sup>

### 1.11. Постоперативни функционални дефицити и рехабилитација

Било који вид медицинског третмана ларингеалних карцинома у мањој или већој мери ремети нормалне ларингеалне функције. Најподложније ледирању и озбиљнијим дефицитима су филогенетски најмлађе и то на првом месту фонација. У зависности од обима хируршке интервенције поремећаји фонације се могу кретати у опсегу од скоро непромењеног гласа уколико се радило о третману малих Т1 карцинома супраглотиса, преко лаке дисфоније, умерене, јаке и комплетне афоније уколико је начињена тотална ларингектомија. Промене ларингеалних функција преваходно зависе од места и обима хируршке интервенције.

Тумори супраглотиса који се хируршки третирају парцијалним ларингектомијама било отвореним техникама или затвореним ендоскопским ларингектомијама дају доминантно у постоперативном периоду проблеме са деглутацијом. Фонаторна функција ларинкса може бити оштећена у различитом степену од готово не промењене као што је претходно наведено код малих солитарних тумора Т1 супраглотиса до дисфоније различитог степена доминантно услед промена резонантних структура. Код супраглотисних ларингектомија у постоперативном периоду, због присутног едема и поштедних механизма, глас може бити пригушен, ослабљеног интензитета, измењене резонанције услед недостатка супраглотичних структура и проминенције базе језика према ларингеалном улазу. Понекада фонацију могу ометати ожиљне промене или вокална инсуфицијенција. Код већине пацијената присутна је постоперативно лака промуклост (Тип I по Yanagihara-и). Само код појединих пацијената глас је понекад лошији. Обзиром да се ради о ледирању једног дела једног ларингеалног сфинктера, читавог ларингеалног сфинктера или оба ларингеална сфинктера проблеми са аспирацијом пљувачке и хране у постоперативном периоду су израженији. Епиглотектомије дају у постоперативном току проблеме са пијењем течности док је гутање кашасте хране и чврстог садржаја без проблема. Недостатком епиглотиса недостаје поклопац који покрива улаз у лумен ларинкса. Рехабилитација гутања се врши учењем маневра супраглотисног гутања чиме се постиже затварање гласница пре и за време гутања тако да се смањује шанса за

аспирацију пре, за време и после гутања. Код супраглотисних ларингектомија постоперациони деглутитциони проблеми настају због поремећаја:

- сфинктерске функција ларинкса
- односа базе језика и ларинкса
- обима покрета ларинкса, посебно покрета напред и горе, којима се дилатира ушће једњака
- рефлекса гутања са стварањем дисфункције на нивоу крикофарингеалног сегмента или повећаног тонуса
- недостатка епиглотиса који преусмерава храну

Са рехабилитацијом гутања се може отпочети већ од четвртог постоперативног дана.<sup>123</sup> Проширене супраглотисне ларингектомије представљају интервенције са још интензивнијим поремећајем гутања у постоперативном периоду. Ресекција аритеноида или ресекција базе језика по Јовићу представљају најтеже оперативне супраглотисне захвате са аспекта постоперативних функционалних проблема са гутањем. Флорес и сар. наводе да разумна ресекција базе језика не ремети деглутитцију и да добра реконструкција чини да покрети базе језика и остатка ларинкса нису ограничени.<sup>18,124,125</sup> Просечна дужина рехабилитације гутања оперисаних пацијената супраглотисном ларингектомијом је 5,6 дана, а просечно време постизања доброг гутања је 18,6 дана али је некада за опоравак и поновно успостављање функција ларинкса потребно и 6 месеци.<sup>18</sup>

Тумори глотиса који се третирају ендоскопским ларингектомијама или парцијалним ларингектомијама отвореним приступом, а који се односе на рани глотисни карцином стадијума I и II, дају доминантно фонаторне дефиците док су проблеми са деглутитцијом мање изражени. Било каква интервенција на слузници гласнице доприноси поремећају њене покретљивости, тачније по Хирану поремећаја функције „покрив-тело“, где у зависности од обима хируршке интервенције она може бити минимална код ендоскопске хордектомије тип I до комплетног одстрањења гласнице. Дисфоније различитог степена су присутне након ових захвата које захтевају адекватну фонијатријску рехабилитацију. Милутиновић наводи да се код ових хируршких интервенција и хемиларингектомија развија умерена дисфонија (тип III). Код пацијената који су развили вентрикуларну компензацију налази јаку дисфонију (тип IV). Код ових интервенција недостају нормални механизми продукције гласа па је неопходно правовремено кренути са рехабилитацијом и утицати на фонаторне



механизме, на што боље формирање глотисне функција како је друга страна глотиса очувана.<sup>126</sup> Након фронталних и фронтолатералних ларингектомија се по Милутиновићу објективном акустичком анализом гласа могу очекивати јаке дисфоније тип IV. Код фронталне ларингектомије се ради о скраћењу глотиса а код фронтолатералне ларингектомије о асиметрији глотиса.<sup>118,126</sup> Правовремена рехабилитација гласа је неопходно јер се успостављају компензаторни супраглотисни механизми. Вертикалне парцијалне ларингектомије су операције код којих један хемиларинкс остаје поштеђен од ресекције или је у мањој мери ресециран код фронтолатералних ларингектомија. Код ових болесника је ледирана ларингеална фаза гутања. Епиглотис, иако супраглотисна структура, се често користи у реконструкцији дефеката начињеног ресекцијом туморског ткива. Однос базе језика и вестибулума није поремећен а једна интактна страна ларинкса и даље задржава своју сфинктерску улогу. Болесници којима је начињена вертикална парцијална ларингектомија у постоперативном периоду немају већих проблема са гутањем иако код малог броја могу постојати сметње при гутању течности.

Тумори ларинкса који су третирани отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама и атипичним ларингектомијама дају израженије функционалне дефиците. Код атипичних ларингектомија типа трочетвртинских операција по Огури постоји јака дисфонија а због недостатка супраглотисних структура глас може имати другачије карактеристике. Обим ресекције, као и специфичност реконструкције дефекта код ОРНЛ типа IIb и типа IIIb, ремети у знатној мери фонаторну и резонантну функцију ларинкса. У измењеним условима могу се очекивати само компензаторни супраглотични механизми фонације. Карактеристика постоперативног гласа је јака дисфонија (тип IV). Механизам фонације зависи од обима ресекције. Када су оба аритеноида присутна оба се крећу медијално и заједно долазе у апроксимацију са епиглотисом или базом језика уз заостатак предњег гена који доприноси пнеумофонији. Код присуства само једног аритеноида он се креће медијално и напред у сусрет епиглотису уз мањи неправилан геп.<sup>125-128</sup> Деглутитициони проблеми код субтоталних ларингектомија су изражени. Запажање да епиглотис не игра тако важну функцију у деглутитицији, да језик има битну улогу у деглутитицији популаризовали су субтоталне ларингектомије као функционалне хируршке интервенције. У циљу добрих постоперативних функционалних резултата неопходно је чување једног аритеноида са крикоидом који чине функционалну јединицу одговорну за гутање и крикоидног

прстена одговорног за респирацију.<sup>18</sup> Код ових интервенција нарушени су основни принципи заштите дисајног пута од продора болуса и то: спуштање епиглотиса преко уласка у ларинкс, сфинктерско затварање и преусмеравање болуса. Добро гутање код пацијената оперисаних ОРНЛ типа II, заснива се на могућности базе језика да се мобилише и у контакту са аритеноидом покрије улаз у остатак ларинкса и дисајне путеве. Уколико се изводи ОРНЛ тип IIa и презервира епиглотис функционални резултати су још бољи. Код ове хируршке интервенције је нарушена фарингеална фаза гутања и проблеми са гутањем се манифестују у раном постоперационом периоду у виду аспирације сопствене пљувачке. Исхрана болесника се првих 8 дана обавља путем назогастричне сонде а рехабилитација гутања започиње након тог периода са зарастањем ране. По Јовићу рехабилитација гутања је значајно дужа код пацијената са СНР и  $\frac{3}{4}$  ларингектомијама и износи 28,5 дана у односу на просечно време рехабилитације гутања код СНЕР од 14.7 дана.<sup>18</sup> Атипичне ларингектомије уведене од стране Pearsona представљају интервенције којима се у број тоталних ларингектомија, у прецизно дефинисаним стањима проширености туморског процеса, може значајно смањити.<sup>129</sup> Представљају радикалне оперативне захвате којима се омогућава фонаторна функција преосталог дела ларинкса али задржава неповољност сталне трахеостоме. Хируршким захватом формира се миомукозни шант који ће функционисати као неоглотис и кроз који се усмерава ваздушна струја. Говорна рехабилитација је усмерена ка учењу усмеравања вокалног експиријума према шанту и распоређивање употребљивог ваздуха током говора у погледу броја слогова и дужине реченице. У погледу квалитета гласа он је компарабилан вертикалној ларингектомији, али уз поремећај ритма и темпа говора.<sup>128</sup> У 9% оперисаних, Pearson налази аспирационе проблеме док други аутори наводе резултате у опсегу 11,4% Gavilan и 12-21% Јовић.<sup>129-131</sup>

Тотална ларингектомија као мутилантна операција успоставља нове анатомске односе и ремети нормалне ларингеалне функције. Дигестивни пут је комплетно одвојен од дисајног. Губитак фонаторних функција ларинкса су најизраженије и носе значајан утицај на психосоцијални статус пацијента. Тоталном ларингектомијом се елиминише физиолошки генератор и већи део резонатора гласа.<sup>132</sup> Губитак олфакторне функције, присуство трајне трахеостоме, поремећаји плућне функције представљају значајне последице на квалитет живота оперисаних. Поремећаји гутања нису у већој мери изражени. Уколико је начињена ресекција базе језика, зида ждрела и хипоглосуса

сметње са гутањем могу бити у постоперативном току израженије али се временом губе. Како је део оперисаних пацијената тоталном ларингектомијом постоперативно подвргнут зрачној терапији тегобе са гутањем су код њих израженије. Код 71% оперисаних тоталном ларингектомијом нема проблема са исхраном (цит. Van der Torn).<sup>132,133</sup> Како је ларингектомијом изгубљен физиолошки вибрирајући извор и извор енергије за фонацију а промењен је и резонатор гласа постоперативно се формирају разни облици аларинксног гласа. Уколико није спроведена вокална рехабилитација, раличите форме непожељног гласа се могу развити, типа лабијалног, букалног, фаринксног и букофаринксног гласа. Рехабилитација гласа се може постићи различитим методама од којих су најзначајније: употреба електроларинкса, учење езофагусног гласа и говора, формирање унутрашњих фистула и инсерција воалних протеза и још увек експерименталне методе трансплантације ларинкса и развоја артефицијалног ларинкса. Езофагусни глас и говор је најзаступљенија метода фонијатријске рехабилитације тотално ларингектомисаних уведена у стручну литературу од стране Gutzmana 1909. године, а популарисана од стране Seeman-а 1922. Резервоар ваздуха је једњак са запремном од 60-80mL а фарингоезофагеални сегмент је неоглотис који озвучава ваздушну струју покренуту из једњака. Како остале рехабилитационе методе спадају у ред скупљих, у друштвима као што је наше учење езофагеалног гласа и говора представља први избор, иако у појединим центрима западне Европе учење езофагеалног гласа и говора такође представља први корак рехабилитације. Едукација почиње око 6 недеља постоперативно и траје 4-6 недеља. Методе учења се деле у две групе и то: методе контролисане еруктације и ињекциона (холандска) метода. Процент успешно савладане рехабилитације учењем езофагусног гласа и говора је различит у односу на студије и креће се од 8% до 76%, по Драгичевић 66.7%.<sup>132,134</sup> Езофагусни глас је дубок, смањеног интензитета, карактеристичне боје, смањеног распона. Представља најприроднији вид едукације који не захтева додатну хирургију. Основна фреквенција за мушкарце износи 30-66Hz за жене 86Hz, интензитет му је за 7-8dB нижи од ларинксног гласа.

Уградња вокалних протеза било примарно или секундарно представља савремене хируршке методе рехабилитације тотално ларингектомисаних. Индикације за хируршку вокалну рехабилитацију су:

- сигнификантан глотисни геп видеостробоскопијом
- незадовољавајућа фонација после интензивне вокалне терапије

- најмање 12 месеци онколошке сигурности
- одсуство гранулација, инфламације и других локалних оштећења слузнице
- поремећај комуникације у социјалној и радној средини.

Примарна уградња вокалне протезе има предности у односу на секундарну у смислу скраћеног времена без фонације, нема потребе за другим оперативним захватом али је и финансијски захтевнија па се на нашим просторима препоручује учење езофагусног гласа и говора и тек уколико он није сваладан предлаже се секундарна уградња вокалних протеза. Могуће је примарно уградити протезу уколико пацијенту није могуће довољно дуго обезбедити едукацију езофагусног гласа и говора, пацијент има тешко оштећење слуха, има тешке психичке и физичке поремећаје који ометају едукацију, утицај професионалних фактора.<sup>69</sup> Трансплантација ларинкса представља тренд у медицини да се орган замени органом са свом својом функционалношћу. Прва трансплантација је извршена 1989. године у Кливленду. Трансплантација ларинкса са етичким проблемима још није заживела у свету и не постоје објављене студије са резултатима. Појединачни примери су описани. Узгој матичних ћелија које би скелет ларинкса, формиран у 3D штампачима „обложиле“ и оживеле спада у тежњу и напор савремене медицине али је успех још увек дискутабилан и на новоу експерименталног.

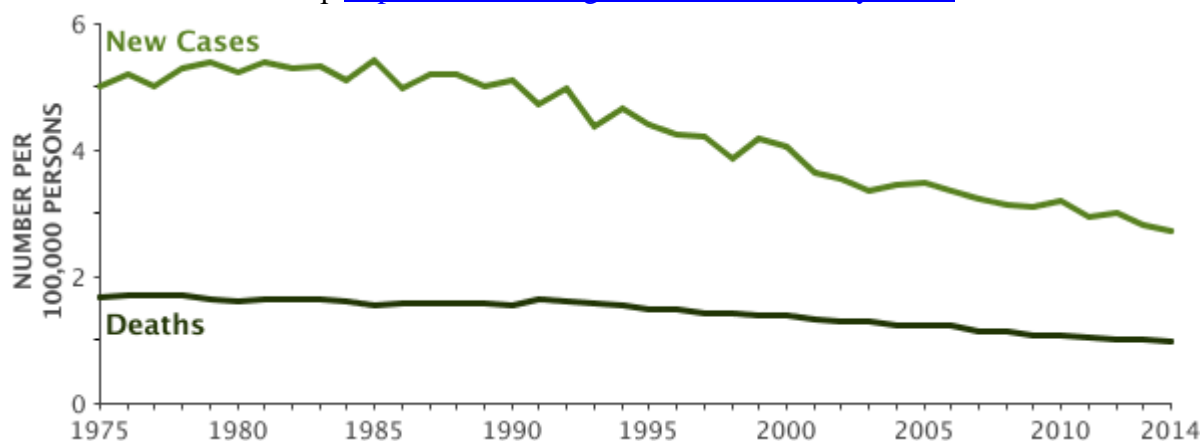
#### 1.12. Онколошки резултати хируршког лечења ларингеалног карцинома

Параметри који се арбитрарно узимају у процени онколошке ефикасности јесу преживљавање и појава рецидива. Преживљавање, било као укупно или релативно, се може исказивати у различитим временским одредницама. Најчесталије објављене студије су са трогодишњим и петогодишњим временом преживљавања. Како је нормално да се временом један део пацијената осипа, губи се могућност праћења, редовних контролних прегледа, долази до смртних исхода који нису у вези са основним обољењем већ су последице присутних коморбидитетних стања, дужи временски периоди праћења и процене преживљавања иако корисни нису практично изводљиви. Појава рецидива, било као процентуално учешће у виду локорегионалне контроле или временског периода до појаве болести *DFI – disease free interval*, представљају веома значајан параметар у процени ефеката примењеног лечења ларингеалног карцинома али су употребљиви и у процени природе понашања појединих карцинома, одређене локализације, удружених стања.

Као што је претходно наведено ларингеални карцином упркос напретку у дијагностици и терапији представља једини карцином у групи од 24 праћена карцинома са падом 5-годишњег преживљавања.<sup>8</sup> Према најновијим доступним подацима SEER базе, процена новодијагностикованих ларингеалних карцинома износи 0.8%. Смртност 0.6% од укупног броја смрти од карцинома.<sup>4</sup>

Графикон 1. Број новодијагностикованих ларингеалних карцинома и смртности повезаних са ларингеалним карциномом.<sup>4</sup>

извор <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/laryn.html>



Петогодишње преживљавање се разликује у односу на локализацију и узнапредовалост болести. Па тако за ларингеалне карциноме код којих је процес локализован на ларинксу износи 77.0%, са метастазама у лимфним чворовима врата 45.1%, са удаљеним метастазама 34.3%.<sup>4</sup>

DFS интервал се разликује у односу на примењен модел лечења, обим хируршке интервенције, степен узнапредовалости и раширености тумора али и животних навика болесника, присуства коморбидитетних стања. Преглед преживљавања и DFS ће детаљније бити, у делу дискусије, обрађени.

## 2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА И РАДНА ХИПОТЕЗА

### 2.10. Циљеви истраживања

- Утврдити утицај социодемографских карактеристика пацијената, степена унапредовалости болести (TNM класификације) и примењених хируршких техника на преживљавање пацијената са ларингеалним карциномом.

- Утврдити утицај социодемографских карактеристика пацијената, степена унапредовалости болести (TNM класификације) и примењених хируршких техника на појаву рецидива хируршки лечених пацијената са ларингеалним карциномом.

- Утврдити опште преживљавање код болесника са развијеним рецидивом и дефинитивним третманом у терапији рецидива.

- Утврдити методом регресије модел предикције укупног преживљавања и појаве рецидива пацијената оперисаних од ларингеалног карцинома.

- Утврдити квалитет гласа код пацијента оперисаних од ларингеалног карцинома и упоредити субјективне и објективне фонацијске параметре пре и након примењене хируршке интервенције.

- Утврдити квалитет гутања код пацијената оперисаних од ларингеалног карцинома.

- Упоредити онколошке и функционалне резултате пацијената оперисаних са ларингеалним карциномом са литературно доступним подацима пацијената који су иницијално третирани нехируршким методама лечења ларингеалног карцинома.

## 2.11. Радне хипотезе

- На укупно преживљавање пацијената оперисаних од ларингеалног карцинома утичу животна доб, штетне навике, локализација тумора, степен узнатредовалости тумора и примењена хируршка интервенција.

- На појаву рецидива пацијената оперисаних од ларингеалног карцинома утичу животна доб, штетне навике, локализација тумора, степен узнатредовалости тумора и примењена хируршка интервенција.

- Болесници са развијени рецидивом имају краће укупно време преживљавања не зависно од примењеног дефинитивног третмана у терапији рецидива.

- Могуће је методом логистичке регресије поставити модел предикције преживљавања и појаве рецидива оперисаних од ларингеалног карцинома.

- Хируршко лечење ларингеалних карцинома има последичног утицаја на квалитет гласа, болесници имају задовољавајућу комуникацију.

- Хируршко лечење ларингеалних карцинома нема значајнијег утицаја на квалитет гутања.

- Постоје значајне резлике у онколошкој ефикасности и функционалним резултатима хируршки оперисаних и примарно нехируршки третираних ларингеалних карцинома.

### 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

#### 3.10. Испитаници

Комплетно истраживање је спроведено на Клиници за болести ува, грла и носа, Клиничког центра Војводине у Новом Саду. Истраживање је спроведено као проспективно-ретроспективна студија у периоду од 2002. године до 2017. године. Ретроспективна студија је спроведена у периоду од 2002. до 2012. године а проспективна у периоду од 2015. до 2017. године. За спровођење истраживања Етички одбор Клиничког центра Војводине у Новом Саду је дао одобрење за спровођење истраживања.

У периоду 2002-2012. на Клиници за болести ува, грла и носа у Новом Саду због ларингеалног карцинома је оперисано 989 пацијената. Ретроспективном студијом је обрађено 844 пацијената. Разлози због којих преосталих 145 пацијената није обухваћено истраживањем су приказани табелом 3.

Табела 3. Разлози отпадања испитаника из студије

Разлог отпадања из студије	број	%
Без редовних контрола на Онколошком Конзилијуму	73	(50.3%)
Непотпуни подаци за праћење (страни држављани)	33	(22.8%)
Други примарни тумор	11	(7.6%)
Егзитус на одељењу	5	(3.4%)
Примарно оперисани у другој установи	5	(3.4%)
Одстрањен <i>Sa</i> у <i>LMS</i>	4	(2.8%)
Примарно зрачени	3	(2.1%)
Примарно оперисани ван посматраног периода	2	(1.4%)
Примарно били на хемотерапији	2	(1.4%)
Неуроендокрини тумор	3	(2.1%)
Аденоидцистични тумор	2	(1.4%)
Аденокарцином	1	(0.7%)
Параганглион	1	(0.7%)
<b>Укупно</b>	<b>145</b>	<b>100.0%</b>

Проспективна студија је спроведена у периоду од 2015. до 2017. године. У овом периоду је на Клиници за болести ува, грла и носа оперисано 214 пацијената са ларингеалним карциномом. Од тог броја у ову студију је укључено 85 пацијената. Проспективном студијом су обрађени пацијенти који су:



- својим потписом дали пристанак на учешће у студији
- који су се редовно јављали на онколошке контролне прегледе

У студију нису укључени пацијенти:

- који нису дали свој пристанак на учешће у истој или су повукли свој претходно дати пристанак,
- који се нису јављали на редовне онколошке контроле.

### 3.11. Методологија

#### 3.11.1. Ретроспективна студија

Ретроспективна студија је спроведена увидом у документационо/информациону базу оперисаних болесника Клинике за болести ува, грла и носа Клиничког центра Војводине у Новом Саду. Пацијенти су селектовани из базе по следећим критеријумима:

- оперисани на Клиници у периоду од 01. Јануара 2002. до 31. Децембра 2012.
- оперисани код којих је претходно верификован планоцелуларни карцином ларинкса (верификација туморског процеса обављена на Клиници)

У студију нису укључени пацијенти који нису одговарали овим критеријумима и они који су наведени у претходној табели.

Након селекције пацијената и увида у њихов информациони картон попуњаван је унапред припремљен протокол дат у Прилогу као Протокол I. Унос података је вршен за сваког пацијента понаособ. Подаци од значаја за ову студију су били: старост, пол, занимање, школска спрема, штетне навике, тегобе, локализација туморског процеса, операција (ларинкса, врата), TNM стејдинг. Увидом у картон редовних контролних прегледа Онколошког Конзилијума праћен је сваки пацијент у постоперативном периоду и попуњаван је протокол I по категоријама: појава рецидива, време појаве до рецидива, смртни исход, максимално време праћења, накнадна терапија након појаве рецидива. Сарадњом са Покарајинским Заводом за умрла лица у Новом Саду омогућено је праћење исхода лечења у посматраном периоду па је за све оперисане пацијенте који се нису јавили на заказан контролни преглед затражена провера животног статуса. Они који су егзистирали су уношени у протокол са датумом

смрти а они који су живи а нису се одазивали на контролне прегледе су испунили критеријум за искључење из студије и нису даље праћени.

### 3.11.2. Проспективна студија

Проспективна студија је спроведена функционалним испитивањем гласа и гутања пацијената пре и после хируршког захвата због ларингеалног карцинома. Коришћене су следеће методе:

- увид у медицинску документацију, анамнезу и претходне историје болести

На тај начин су селектовани пацијенти којима ће се у циљу лечења, претходно хистопатолошки верификованог ларингеалног карцинома, применити хируршки третман у одговарајућем обиму. Из медицинске документације су коришћени социодемографски подаци.

- преоперативна анализа гласа

Од стране аутора и логопеда је преоперативно, код пацијената селектованих за оперативни захват, рађена објективна и субјективна анализа гласа.

Објективна анализа гласа је рађена на логопедском одсеку анализом гласа уз помоћ софтвера Praat „*The Praat software*“ (version 4.4.13, Boersma and Weenink, University of Amsterdam, Netherlands). Глас испитаника је сниман коришћењем динамичког микрофона на удаљености од 15cm од усана. Након дубоког инспирацијума затражено је од пацијената да фонирају продужен вокал „а“ што је дуже могуће. Процедура је понављана три пута и најдуже регистровано време је узимано као максимално фонационо време МРТ. Употребом софтвера одређивана је фундаментална фреквенца F0, Jitter, Shimmer и однос шум/хармоници HNR. Добијене вредности су уписиване у протокол II.

Субјективна анализа гласа је подразумевала процену гласа од стране аутора или логопеда и пацијента, оцењивање оценом од 1 до 5 и њихово категорисање. При чему је 5 најбоља оцена, а 1 најслабија.

Све добијене нумеричке вредности су уписиване у протокол II дат у Прилогу.

- Постоперативна анализа гласа

Након оперативног захвата и спроведене фонијатријске рехабилитације, не мање од три месеца, рађена је постоперативна објективна и субјективна анализа гласа.

Објективна анализа гласа је такође рађена на исти начин на логопедском одсеку као и преоперативна објективна анализа гласа и добијене вредности су уписиване у протокол II.

Субјективна анализа гласа је подразумевала као и код преоперативне субјективне анализе гласа оцењивање гласа од стране аутора/логопеда и пацијента. Пацијенти су попуњавали и *Voice Handicap Index* – VHI упитник, индекс гласовне хендикепираности, и добијене вредности за G (глобал), P (физички), F (функционални) и E (емоционални) сегмент су уписиване у протокол II. Вредности <40 су указивале на лаку хендикепираност, 40-60 умерену хендикепираност и >60 тешку хендикепираност.

- Постоперативна процена гутања

Након завршене рехабилитације гутања и отпуста са болничког лечења у периоду не краћем од 6 месеци је рађена евалуација гутања оцењивањем од стране болесника оценама од 1 до 5 (при чему је 1 најслабија оцена а 5 најбоља) и попуњавањем *Dysphagia Handicap Index* - DHI упитника, чија је вредност уписивана у протокол II. Одређиван је укупни скор G, P (физички), F (функционални) и E (емоционални). Вредност DHI G скорa је од 0 до 140, при чему се свако од 20 питања може одговорити степеновањем тежине тегоба од 1 до 7. Скор до 20 указује на нормално гутање, 20-40 лак хендикеп, 40-100 умерено тежак хендикеп и 100-140 тежак хендикеп.

### 3.11.3. Статистичка обрада

Прикупљени подаци су уношени у посебно креиране базе података за ретроспективну и проспективну студију на рачунару. За статистичку обраду је коришћен програмски пакет *Statistical Package for Social Sciences SPSS 17 for Windows*. Дескриптивни статистички подаци су приказани мерама средње вредности, стандардне девијације, дистрибуције фреквенција за атрибутивна обележја. Тестирање разлике између обележја, анализа очекиваног догађаја, испитивање предикторног потенцијала

појединих фактора је вршено следећим тестовима:  $\chi^2$  тест уз потврду Фишер-овим тестом, *Mann-Whitney* тестом, *t* тестом за неvezане узорке као и *t* тест за везане узорке, ANOVA, *Kaplan Meier* метода, *Cox proportional regression hazard*. Статистички значајним подацима су сматрани они који су вредност *p* имали мање од 0.05. Резултати статистичке обраде су приказани табеларно и графиконима уз одговарајући текстуални коментар. Текст је обрађен у програму *Microsoft Word for Windows*, израда графикона у *Microsoft Excel* програму и статистичком програму *SPSS*.

## 4.РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. Ретроспективна анализа онколошких резултата лечења карцинома ларинкса

#### 4.1.1. Социодемографски подаци испитаника

##### 4.1.1.1. Структура испитаника по полу

Од 844 (100%) испитаника, 754 (89.3%) је мушког пола и 90 (10.7%) женског пола. Структура испитаника по полу је приказана графиконом 2.

Графикон 2. Полна дистрибуција испитаника



##### 4.1.1.2. Старосна структура испитаника

- Старосна структура испитаника је приказана у табели 4.

Табела 4. Старосна структура испитаника

	N	$\bar{X}$	SD	Медиана	Минимум	Максимум
Старост	844	60.5261	8.7883	60.000	37	88

- Старост испитаника по половима

Дистрибуција старости испитаника по половима је приказана у табели 5. Постоји високо статистички значајна разлика у годинама старости испитаника међу половима,  $t=-2.730$ ,  $p=0.0065$ .

Табела 5. Старост испитаника по половима

	N	$\bar{X}$	мин.	макс.	t	p
Мушкарци	754	60.8103	37	88	-2.730	0.0065
Жене	90	58.1444	37	83		
Укупно	844	60.5261	8	60		

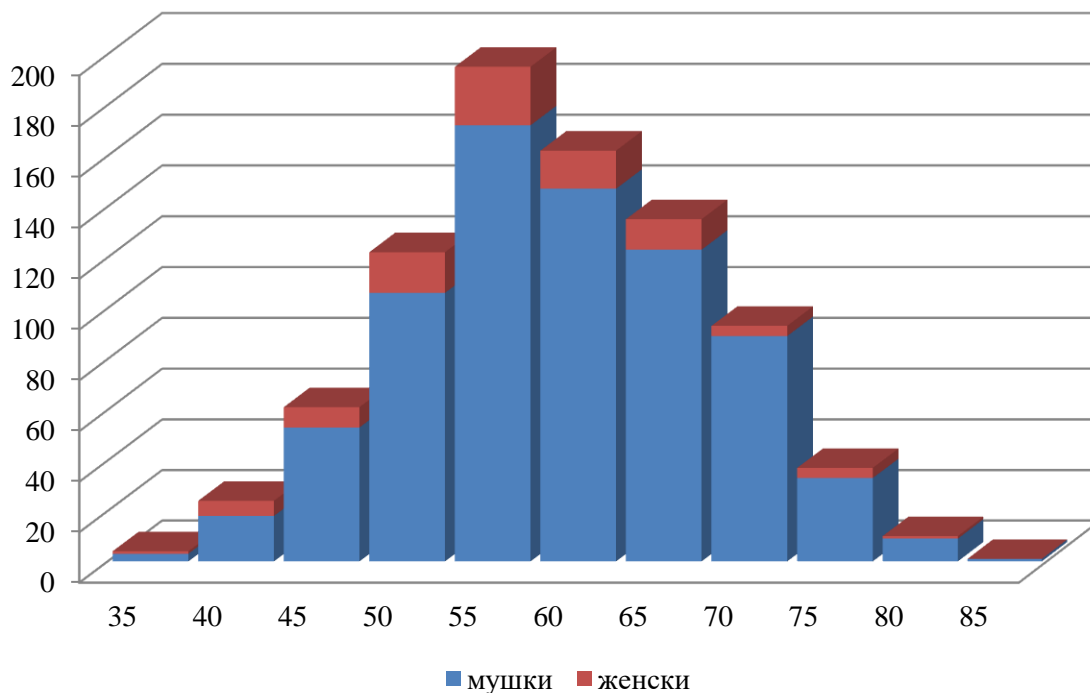
- Дистрибуција испитаника по старосним групама и полу

Дистрибуција испитаника по старосним групама и полу је приказана табелом 6 и графиконом 3.

Табела 6. Дистрибуција испитаника по старосним групама и полу

Старосни интервал	Пол		Укупно
	Мушки	Женски	
35-39	3	1	4
40-44	18	6	24
45-49	53	8	61
50-54	106	16	122
55-59	172	23	195
60-64	147	15	162
65-69	123	12	135
70-74	89	4	93
75-79	33	4	37
80-84	9	1	10
85-90	1	0	1
Укупно	754	90	844

Графикон 3. Дистрибуција испитаника по старосним групама и полу

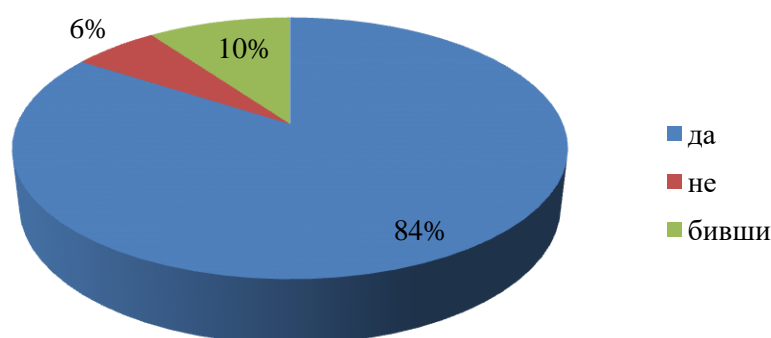


## 4.1.1.3. Постојање штетних навика

## 4.1.1.3.1. Пушење дувана

- Постојање штетних навика пушење дувана, дужина пушачког стажа и број попушених цигарета дневно је приказано графиконом 4 и табелом 7.

Графикон 4. Дистрибуција испитаника по питању конзумације дувана



Табела 7. Дужина пушачког стажа и број попушених цигарета дневно

	N	$\bar{X}$	SD	Минимум	Максимум
Дужина пушачког стажа	794	33.133	10.220	8	60
Број попушених цигарета/дан	794	28.306	11.553	10	90

- Присуство пушачких навика међу половима је приказано табелом 8. Како је Хи-квадрат тест 5.711 и  $p=0.0575$ , закључује се да не постоји статистичка значајност у присуству пушачких навика међу половима.

Табела 8. Дистрибуција пушачких навика међу половима

	да	не	бивши	укупно
Мушки	636	40	78	754 (89.3%)
Женски	74	10	6	90 (10.0%)
Укупно	710 (84.1%)	50 (5.9%)	84 (10.0%)	844 (100.0%)

- Дужина пушачког стажа међу половима је приказана табелом 9. Како је  $t=1.196$  и  $p=0.2319$ , закључује се да не постоји статистички значајна разлика у дужини пушачког стажа међу половима.

Табела 9. Дужина пушачког стажа међу половима

	N	$\bar{X}$	Мин.	Макс.	t	p
Мушкарци	714	33.2787	8	60	-1.196	0.2319
Жене	80	31.8375	10	50		
Укупно	794	33.1335	8	60		

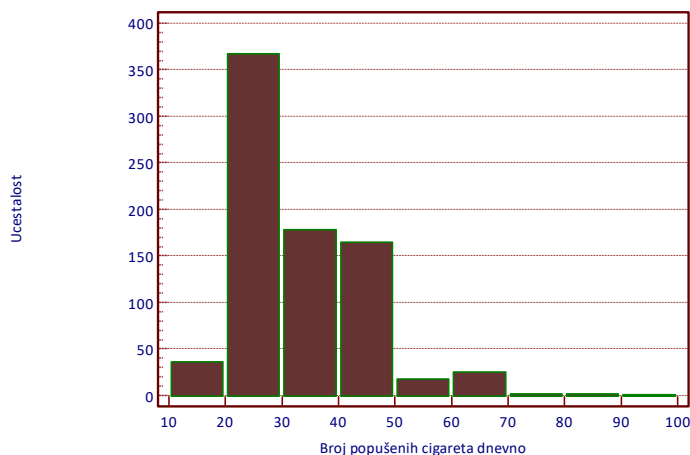
- Број попушених цигарета дневно међу половима је приказана табелом 10.

Табела 10. Број попушених цигарета дневно међу половима

	N	$\bar{X}$	Мин.	Макс.	t	p
Мушкарци	714	28.6268	10	90	-2.400	0.0172
Жене	80	25.3750	10	60		
Укупно	794	28.2975	10	90		

- Дистрибуција испитаника по интервалима броја попушених цигарета на дан је приказана графиком 5.

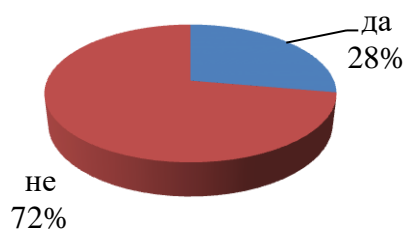
Графикон 5. Дистрибуција испитаника по интервалима броја попушених цигарета на дан



#### 4.1.1.3.2. Конзумација алкохола

- Постојање штетне навике конзумације алкохола је приказана следећим графиком.

Графикон 6. Конзумација алкохола међу испитаницима





- Присуство штетне навике конзумације алкохола међу испитаницима по полу је приказана у следећој табели. Постоји статистички високо значајна разлика у навикама конзумације алкохола међу половима,  $\chi^2=16.801$ ,  $p<0.0001$ .

Табела 11. Конзумација алкохола међу половима

	Пије алкохол	Не пије алкохол	Укупно
Мушкарци	226	528	754 (89.3%)
Жене	8	82	90 (10.7%)
Укупно	234 (27.7%)	610 (72.3%)	844 (100.0%)

- Учесталост удружених штетних навика међу испитаницима је приказана следећом табелом. Постоји висока статистичка значајност у постојању удружених штетних навика међу испитаницима,  $\chi^2=11.554$ ,  $p=0.0031$ .

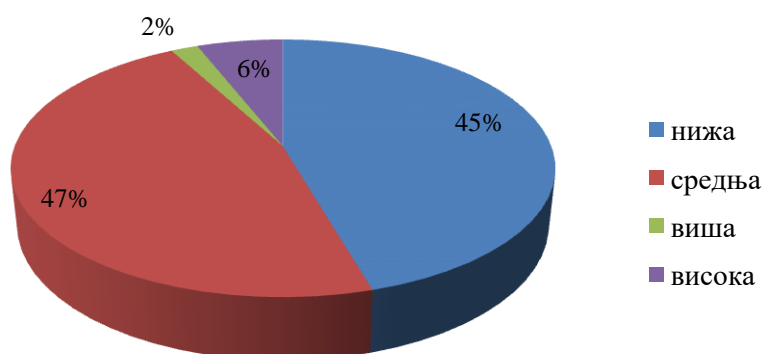
Табела 12. Учесталост удружених штетних навика међу испитаницима

	Пуши	Не пуши	Бивши пушач	Укупно
Пије алкохол	213	8	13	234 (27.7%)
Не пије алкохол	497	42	71	610 (72.3%)
Укупно	710 (84.1%)	50 (5.9%)	84 (10.0%)	844 (100.0%)

#### 4.1.1.4. Степен образовања испитаника

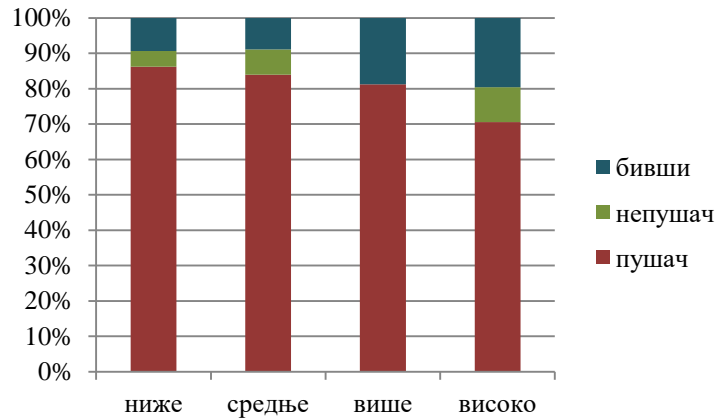
- Приказ испитаника по степену образовања је дат следећим графиконом.

Графикон 7. Приказ испитаника по степену образовања



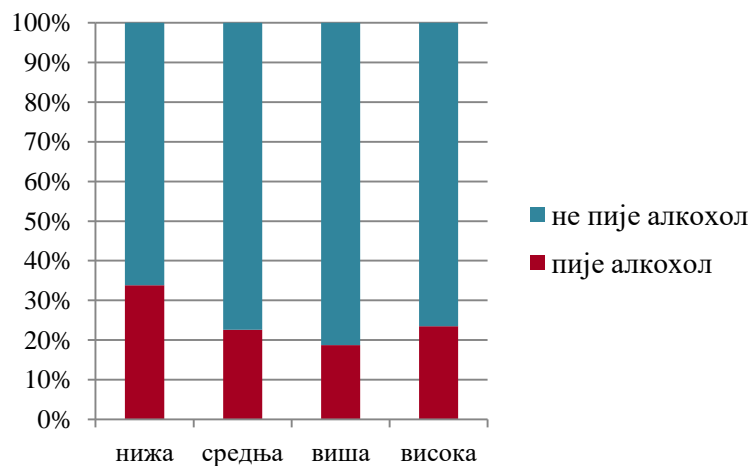
- Заступљеност пушачких навика испитаника у односу на степен њиховог образовања је приказан следећим графиком,  $\chi^2=12.559$ ,  $p=0.051$ .

Графикон 8. Заступљеност пушачких навика испитаника у односу на степен образовања



- Заступљеност навике конзумације алкохола од стране испитаника у односу на степен њиховог образовања је приказана следећим графиком,  $\chi^2=13.349$ ,  $p=0.0039$ .

Графикон 9. Заступљеност навике конзумације алкохола у односу на степен образовања



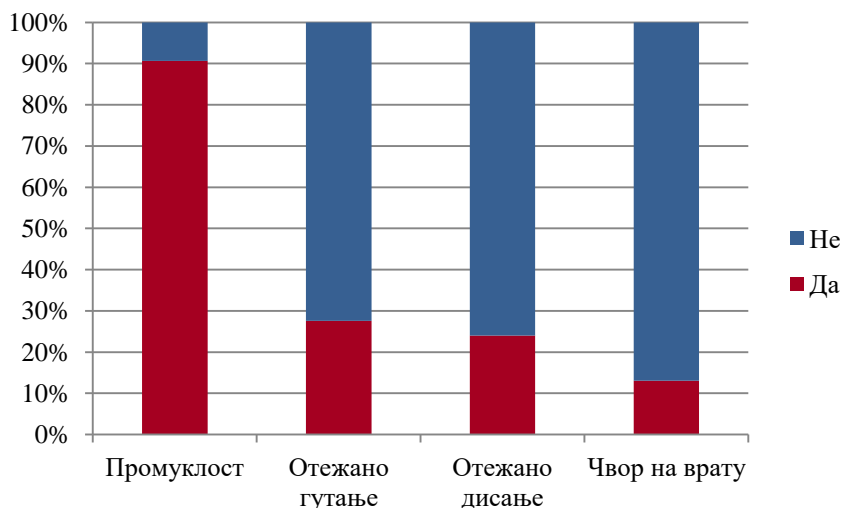
#### 4.1.2. Симптоматологија карцинома ларинкса

- Присуство тегоба код испитаника је дато следећом табелом и графиком. Постоји висока статичка значајност у заступљености појединих тегоба међу испитаницима,  $\chi^2=1312.596$ ,  $p<0.0001$ .

Табела 13. Присуство тегоба код испитаника

Тегобе	Да	Не	Укупно
Промуклост	765 (90.6%)	79 (9.4%)	844 (100%)
Отежано гутање	233 (27.6%)	611 (72.4%)	844 (100%)
Отежано дисање	203 (24.1%)	641 (75.9%)	844 (100%)
Чвор на врату	110 (13.0%)	734 (87.0%)	844 (100%)

Графикон 10. Присуство тегоба код испитаника



- Присуство тегоба у односу на године старости, пол и штетне навике испитаника је приказано следећом табелом. Статистички значајне вредности су болдоване.

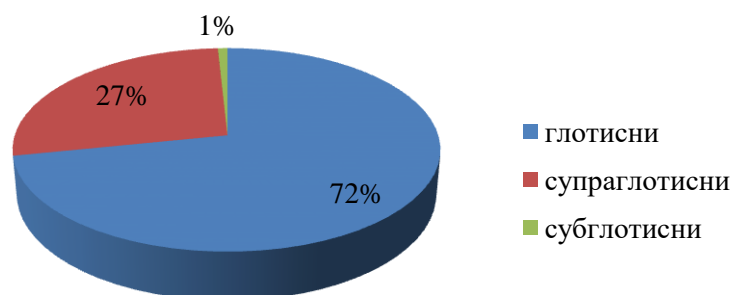
Табела 14. Присутност тегоба у односу на старост, пол и штетне навике испитаника

Испитаници		Промуклост		Отежано гутање		Отежано дисање		Чвор на врату	
		да	не	да	не	да	не	да	не
Старост	<60 година	372	34	122	284	88	318	59	347
	≥60 година	393	45	111	327	115	323	51	387
	р	0.407		0.146		0.142		0.253	
Пол	Мушки	684	70	200	554	180	574	102	652
	Женски	81	9	33	57	23	67	8	82
	р	0.976		0.056		0.823		0.284	
Пушење	Да	644	66	211	499	178	532	105	605
	Не	47	3	5	45	9	41	1	49
	Бивши	74	10	17	67	16	68	4	80
	р	0.519		<b>0.003</b>		0.278		<b>0.002</b>	
Алкохол	Да	195	39	103	131	62	172	52	182
	Не	570	40	130	480	141	469	58	552
	р	<b>0.000</b>		<b>0.000</b>		0.348		<b>0.000</b>	

## 4.1.3. Локализација карцинома ларинкса

- Локализација тумора је извршена на основу увида у ресекат. Узнапредовали карциноми су категорисани по примарној локализацији. Примарна локализација тумора је приказана следећим графиконом.

Графикон 11. Примарна локализација тумора



- Интраоперативна локализација тумора и дистрибуција међу половима је приказана следећом табелом.

Табела 15. Интраоперативна локализација тумора у односу на пол

	Мушки	Женски	Укупно	%
Глотис	257	31	288	34.1%
Глотис субглотис	106	7	113	13.4%
Глотис супраглотис	49	4	53	6.3%
Читав ларинкс	81	9	90	10.7%
Ларинкс + база језика	4	1	5	0.6%
Ларинкс + фаринкс	17	2	19	2.3%
Ларинкс + трахеја	1	0	1	0.1%
Параглотис	4	1	5	0.6%
Пробој ларинкса	78	10	88	10.4%
Субглотис глотис	2	1	3	0.4%
Супраглотис + база језика	17	0	17	2.0%
Супраглотис + фаринкс	30	1	31	3.7%
Супраглотис глотис	26	5	31	3.7%
Супраглотис	63	17	80	9.5%
Трансглотис	19	1	20	2.4%
Укупно	754	90	844	100.0%

- Примарна локализација тумора и његова интраоперативна локализација је приказана следећом табелом.

Табела 16. Примарна локализација тумора и интраоперативна локализација

Примарна локализација	Локализација интра ОП	N	%
Глотис	Глотис	288	47.4
	Глотис субглотис	113	18.6
	Глотис супраглотис	53	8.7
	Ларинкса	60	9.9
	Ларинкс база језика	3	0.5
	Ларинкс трахеја	1	0.2
	Параглотис	3	0.5
	Пробој	74	12.2
	Трансглотис	12	2.0
<b>Укупно</b>		<b>607</b>	<b>100</b>
Супраглотис	Супраглотис	80	34.6
	Супраглотис глотис	31	13.4
	Супраглотис база језика	17	7.4
	супраглотис фаринкс	31	13.4
	Ларинкс	28	12.1
	Ларинкс база језика	2	0.9
	Ларинкс фаринкс	19	8.2
	Параглотис	2	0.9
	Пробој	13	5.6
	Трансглотис	8	3.5
<b>Укупно</b>		<b>231</b>	<b>100</b>
Субглотис	Субглотис глотис	3	50.0
	Ларинкс	2	33.3
	Пробој	1	16.7
<b>Укупно</b>		<b>6</b>	<b>100</b>

- Локализација тумора у односу на пол показује статистичку значајност,  $\chi^2=8.477$ ,  $p=0.0144$  и приказана је следећом табелом

Табела 17. Локализација тумора у односу на пол

	Мушки пол	Женски пол	Укупно
Глотис	554	53	607 (71.9%)
Супраглотис	195	36	231 (27.4%)
Субглотис	5	1	6 (0.7%)
Укупно	754 (89.3%)	90 (10.7%)	844 (100.0%)

- Примарна локализација туморског процеса у односу на старост испитаника не показује статистичку значајност.  $F=1.206$ ,  $p=0.300$ .

Табела 18. Примарна локализација туморског процеса и старост испитаника

Примарна локализација	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.	F	p
Глотис	607	60.8188	8.8097	37	88	1.206	0.300
Супраглотис	231	59.7662	8.7887	39	85		
Субглотис	6	60.1667	4.9967	52	66		
Укупно	844	60.5261	8.7883	37	88		

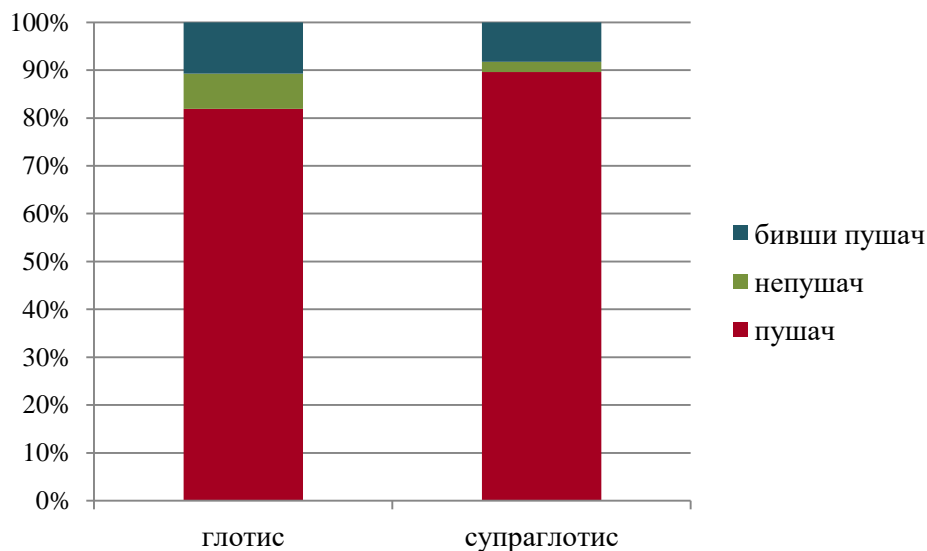
- Примарна локализација туморског процеса не показује статистичку значајност међу испитаницима у две старосне групе, млађих од 60 и старијих од 60 година.  $\chi^2=1.923$ ,  $p=0.3823$ .

Табела 19. Примарна локализација туморског поцеса код млађих и старијих од 60 година

Старост	Глотис	Супраглотис	Субглотис	Укупно
<60 година	283	120	3	406 (48.1%)
$\geq 60$ година	324	111	3	438 (51.9%)
Укупно	607 (71.9%)	231 (27.4%)	6 (0.7%)	844 (100.0%)

- Постоји значајна разлика међу испитаницима по навици пушења и примарној локализацији карцинома.  $\chi^2=11.148$ ,  $p=0.0249$ . Код пушача је значајно чешћа локализација туморског процеса у супраглотису. *Напомена: Због малог броја субглотисних примарних карцинома (6 испитаника или 0.71%) ови испитаници нису графички приказани.*

Графикон 12. Примарна локализација тумора и пушење



- Не постоји статистички значајна разлика у дужини пушачког стажа у годинама и примарној локализацији туморског процеса међу испитаницима.

Табела 20. Примарна локализација и пушачки стаж

Примарна локализација	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.	F	p
Глотис	562	33.0178	10.4896	8	60	0.319	0.727
Супраглотис	226	33.4823	9.6421	10	60		
Субглотис	6	30.8333	4.9160	25	40		
Укупно	794	33.1335	10.2204	8	60		

- Не постоји статистички значајна разлика у броју попушених цигарета дневно и примарној локализацији туморског процеса међу испитаницима.

Табела 21. Примарна локализација тумора и број попушених цигарета дневно

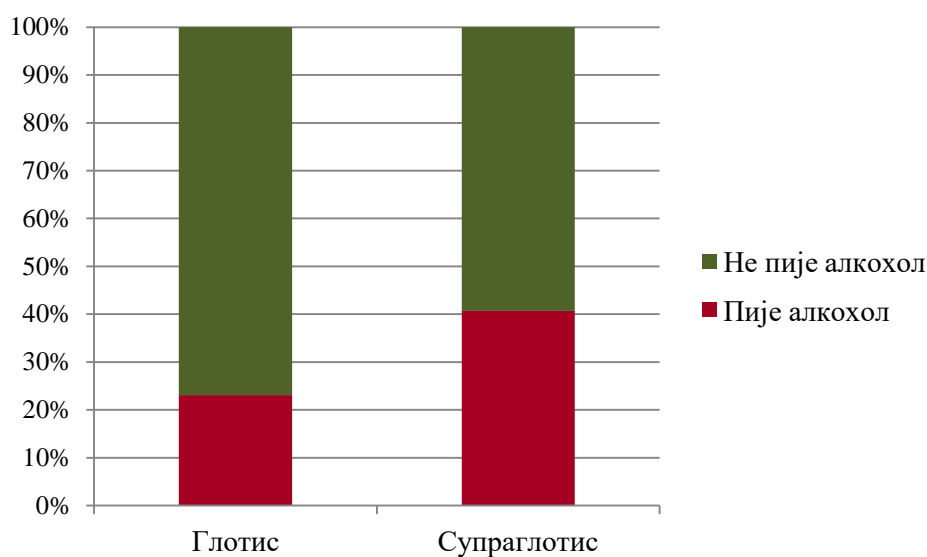
Примарна локализација	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.	F	p
Глотис	562	27.9715	11.8921	10	90	0.956	0.385
Супраглотис	226	29.0487	10.7021	10	60		
Субглотис	6	31.6667	9.8319	20	40		
Укупно	794	28.3060	11.5532	10	90		

- Постоји статистички високо значајна разлика међу испитаницима по примарној локализацији туморског процеса у односу на навику конзумације алкохола.  $\chi^2=28.533$ ,  $p=0.000$ .

Табела 22. Примарна локализација тумора и конзумација алкохола

Алкохол	Глотис	Супраглотис	Субглотис	Укупно
Пије алкохол	140	94	0	234 (27.7%)
Не пије алкохол	467	137	6	610 (72.3%)
Укупно	607 (71.9%)	231 (27.4%)	6 (0.7%)	844 (100.0%)

Графикон 13. Примарна локализација тумора и конзумација алкохола

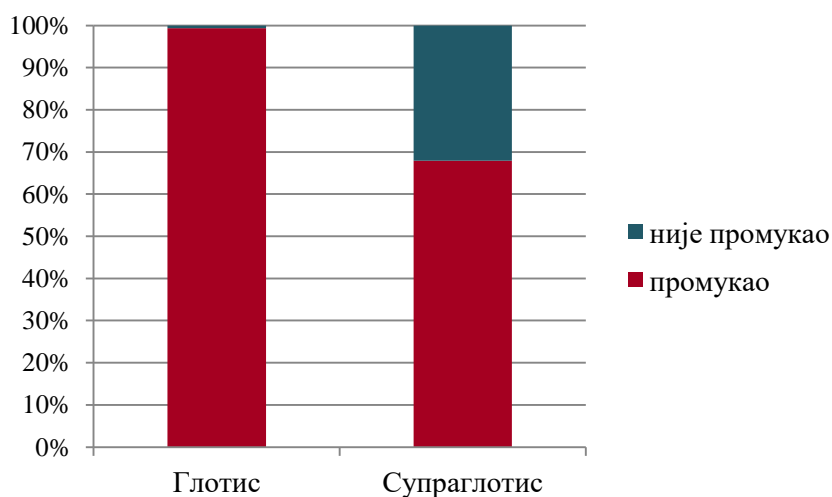


- Постоји значајна разлика у присуству тегоба испитаника и примарне локализације туморског процеса. Значајност је дата у следећој табели. \*Нису у обраду узимани субглотисни због мале инциденце.

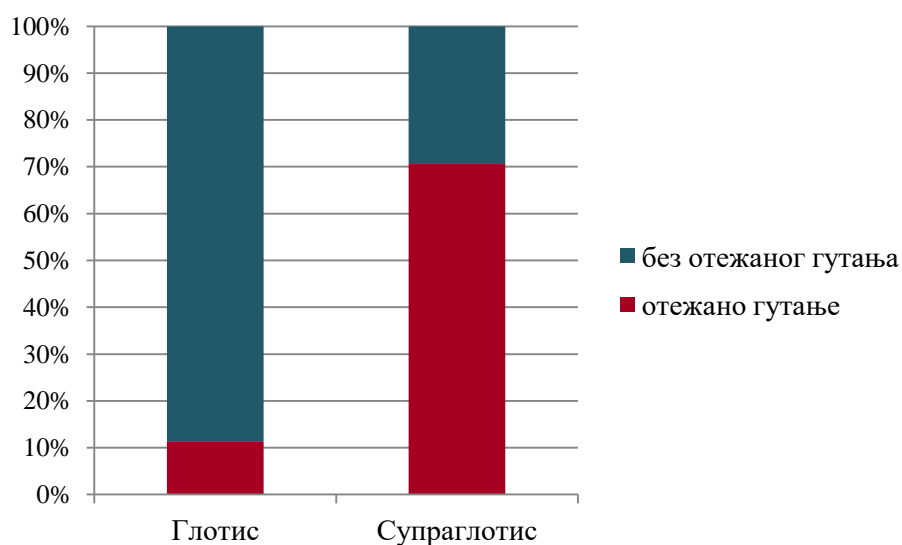
Табела 23. Тегобе испитаника у односу на примарну локализација тумора

Локализација	Промуклост		Отежано гутање		Отежано дисање		Чвор на врату	
	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не
Глотис	603	4	68	539	146	461	30	577
Супраглотис	157	74	163	68	53	178	80	151
Субглотис*	5	1	2	4	4	2	0	6
Укупно	765	79	233	611	203	641	110	734
р	<b>0.000</b>		<b>0.000</b>		0.8277		<b>0.000</b>	

Графикон 14. Примарна локализација тумора и промуклост

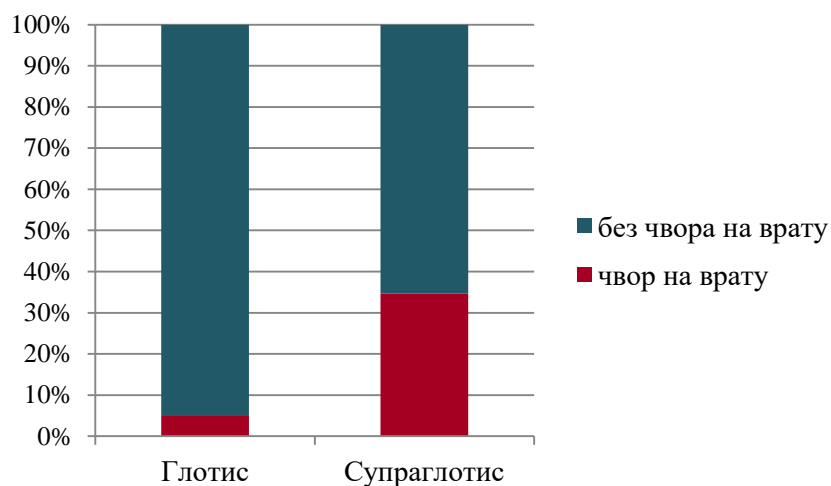


Графикон 15. Примарна локализација и отежано гутање





Графикон 16. Примарна локализација и присуство чвора на врату

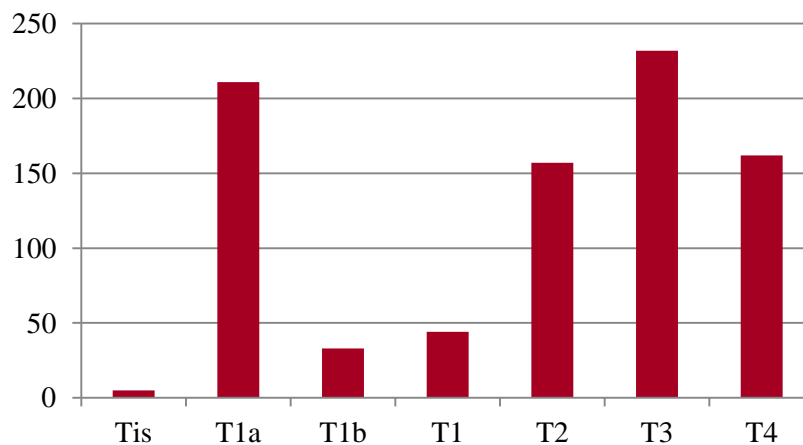


#### 4.1.4. TNM категорисање

##### 4.1.4.1. T категорија

- Дистрибуција испитаника по T категорији је приказана следећим графиконом.

Графикон 17. Дистрибуција T категорија

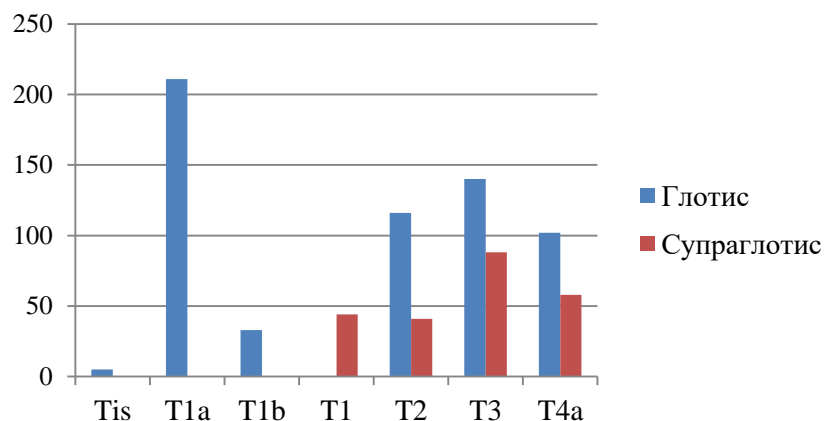


Табела 24. Дистрибуција T категорије у односу на локализацију тумора

T категорија	Глотис	Супраглотис	Субглотис	Укупно
Tis	5	0	0	5 (0.6%)
T1a	211			211 (25.0%)
T1b	33			33 (3.9%)
T1		44	0	44 (5.2%)
T2	116	41	0	157 (18.6%)
T3	140	88	4	232 (27.5%)
T4a	102	58	2	162 (19.2%)
<b>Укупно</b>	<b>607 (71.9%)</b>	<b>231 (27.4%)</b>	<b>6 (0.7%)</b>	<b>844 (100.0%)</b>

- Постоји статистички високо значајна разлика у дистрибуцији Т категорије између глотисних и субглотисних карцинома  $\chi^2=41.716$ ,  $p=0.000$ .

Графикон 18. Дистрибуција Т категорије код глотисних и супраглотисних карцинома



- Дистрибуција Т категорије карцинома у односу на пол испитаника је приказана следећом табелом.

Табела 25. Т категорија у односу на пол и регију ларинкса

Т категорија	Глотис		Супраглотис		Субглотис		Укупно	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Tis	5	0	0	0	0	0	5	0
T1a	187	24					187	24
T1b	29	4					29	4
T1			34	10	0	0	34	10
T2	109	7	32	9	0	0	141	16
T3	129	11	80	8	3	1	212	20
T4a	95	7	49	9	2	0	146	16
p	0.4153		0.123					
<b>Укупно %</b>	554 91.3%	53 8.7%	195 84.4%	36 15.6%	5 83.3%	1 16.7%	<b>754 89.3%</b>	<b>90 10.7%</b>

- Не постоји статистички значајна разлика у старости испитаника у односу на Т категорију,  $F=1.816$ ,  $p=0.093$ .

Табела 26. Т категорија тумора и старост испитаника

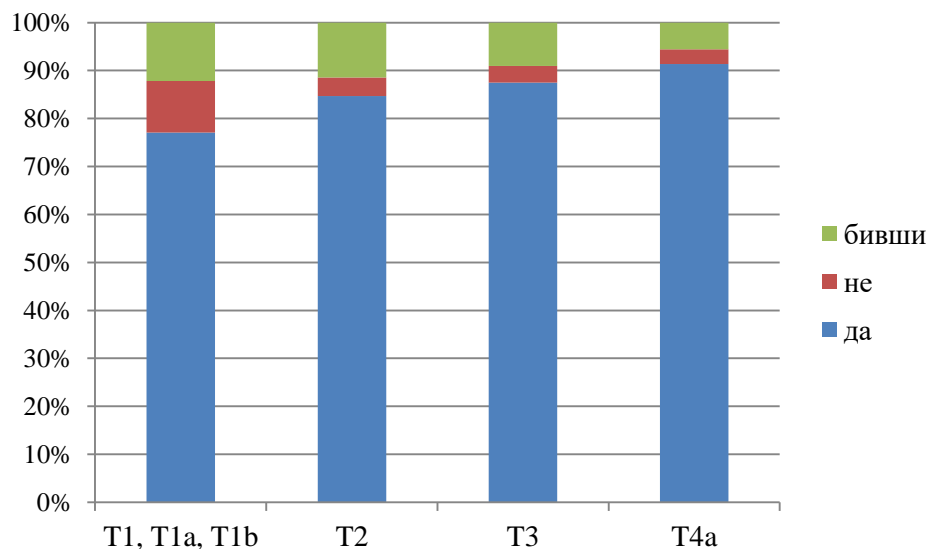
	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.	F	p
Tis	5	54.8000	4.1473	49	59		
T1a	211	61.7962	8.9895	38	88		
T1b	33	61.6667	9.3831	42	79		
T1	44	60.1591	8.4356	44	76		
T2	157	59.4777	8.4395	40	85		
T3	232	59.8879	9.1904	37	84		
T4a	162	60.8457	8.1649	42	80		
<b>Укупно</b>	<b>844</b>	<b>60.5261</b>	<b>8.7883</b>	<b>37</b>	<b>88</b>		

- Приказ испитаника по вредности Т категорије и присуству пушачких навика је дат следећом табелом и графиконом,  $\chi^2=25.208$ ,  $p=0.000$ .

Табела 27. Т категорија и пушачке навике

Т категорија	Пушење			Укупно
	Да	Не	Бивши	
Tis	4	0	1	5 (0.6%)
T1a	155	26	30	211 (25.0%)
T1b	26	4	3	33 (3.9%)
T1	41	1	2	44 (5.2%)
T2	133	6	18	157 (18.6%)
T3	203	8	21	232 (27.5%)
T4a	148	5	9	162 (19.2%)
<b>Укупно</b>	<b>710 (84.1%)</b>	<b>50 (5.9%)</b>	<b>84 (10.0%)</b>	<b>844 (100.0%)</b>

Графикон 19. Вредност Т категорије и пушачке навике



- Приказ испитаника по вредности Т категорије и дужине пушачког стажа је дат следећом табелом.

Табела 28. Т категорија и дужина пушачког стажа

	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.	F	p
Tis	5	26.0000	8.9443	20	40	1.651	0.130
T1a	185	32.3730	10.7504	8	60		
T1b	29	33.6207	10.1679	10	55		
T1	43	35.0465	10.2515	20	60		
T2	151	31.7881	8.8194	10	50		
T3	224	33.6830	10.6275	10	60		
T4a	157	34.1529	10.1452	10	60		
<b>Укупно</b>	<b>794</b>	<b>33.1335</b>	<b>10.2204</b>	<b>8</b>	<b>60</b>		

- Приказ испитаника по вредности Т категорије и броја попушених цигарета дневно је представљен следећом табелом.

Табела 29. Т категорија и број попушених цигарета дневно

	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.	F	p
Tis	5	28.0000	13.0384	20	50	1.750	0.107
T1a	185	26.8108	10.4565	10	60		
T1b	29	25.6897	8.4223	15	50		
T1	43	30.6977	10.3269	20	60		
T2	151	27.8808	11.3935	10	80		
T3	224	28.4598	12.0152	10	80		
T4a	157	30.0955	12.7911	10	90		
<b>Укупно</b>	<b>794</b>	<b>28.3060</b>	<b>11.5532</b>	<b>10</b>	<b>90</b>		

- Приказ испитаника по вредности Т категорије и присуства навике конзумације алкохола је дат у следећим табелама и графиконима. Постоји статистички високо значајна разлика у Т категорији и навици конзумације алкохола међу испитаницима,  $\chi^2=20.881$ ,  $p=0.0019$ .

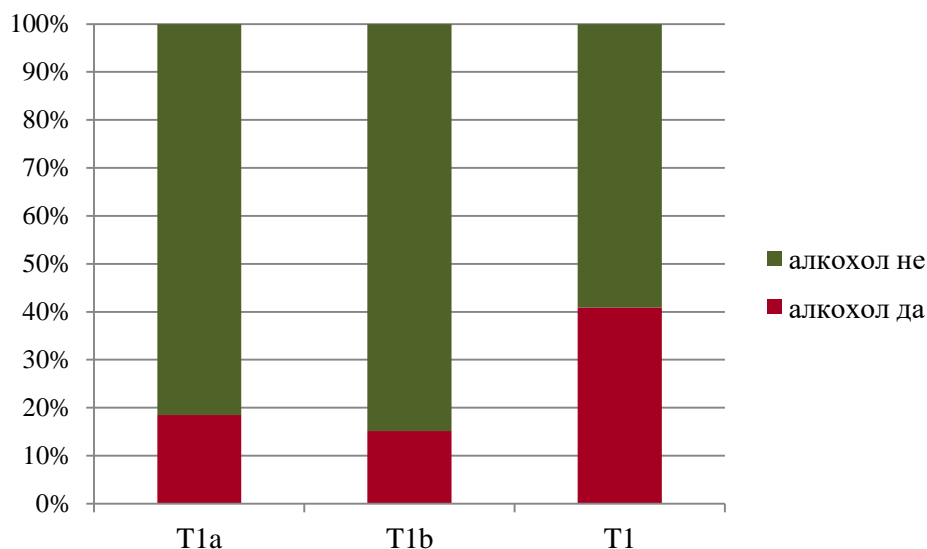
Табела 30. Т категорија и конзумација алкохола

Т категорија	Алкохол		Укупно
	Да	Не	
Tis	0	5	5 (0.6%)
T1a	39	172	211 (25.0%)
T1b	5	28	33 (3.9%)
T1	18	26	44 (5.2%)
T2	47	110	157 (18.6%)
T3	73	159	232 (27.5%)
T4a	52	110	162 (19.2%)
<b>Укупно</b>	<b>234 (27.7%)</b>	<b>610 (72.3%)</b>	<b>844 (100.0%)</b>

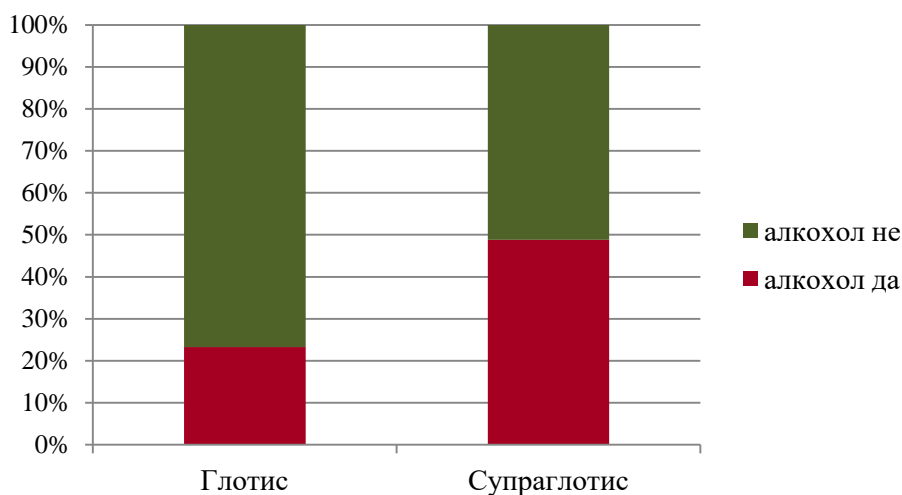
Табела 31. Т категорија и конзумација алкохола по регијама ларинкса

Т категорија		Алкохол		p
		Да	Не	
Tis	глотис	0	5	<b>0.0028</b>
T1a	глотис	39	172	
T1b		5	28	
T1	супраглотис	18	26	<b>0.0041</b>
T2	глотис	27	89	
	супраглотис	20	21	0.2073
T3	глотис	40	100	
	супраглотис	33	55	0.2000
T4a	глотис	29	73	
	супраглотис	23	35	<b>838</b>
<b>Укупно</b>		<b>234</b>	<b>604</b>	

Графикон 20. T1a, T1b и T1 категорија глотисних и супраглотисних карцинома и конзумација алкохола



Графикон 21. T2 категорија глотисних и супраглотисних карцинома и конзумација алкохола



- Приказ дистрибуција испитаника по вредности T категорије и присуству тегоба је дат следећим табелама.

Табела 32. T категорија и присутност тегоба испитаника

Локализација	Промуклост		Отежано гутање		Отежано дисање		Чвор на врату	
	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не
Tis	5	0	0	5	0	5	0	5
T1a	211	0	3	208	4	207	1	210
T1b	33	0	0	33	1	32	0	33
T1	22	22	36	8	0	44	12	32
T2	146	11	43	114	11	146	10	147
T3	206	26	77	155	92	140	49	183
T4a	142	20	74	88	95	67	38	124
<b>Укупно</b>	765	79	233	611	203	641	110	734
	90.6%	9.4%	27.6%	72.4%	24.1%	75.9%	13.0%	87.0%

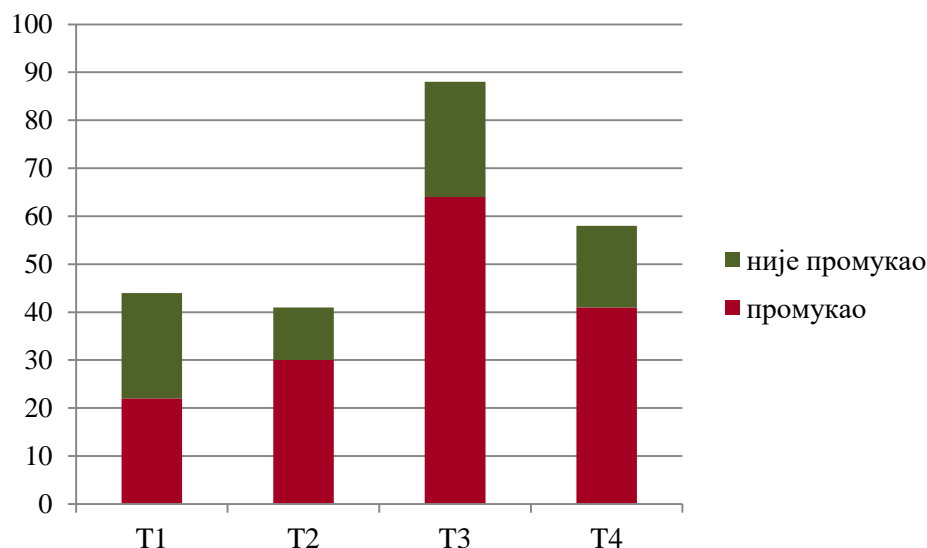
- Постоји висока статистичка значајност у учесталости тегобе промуклост међу испитаницима са различитим Т категоријама карцинома глотиса и супраглотиса, табела 33. Такође, постоји значајна разлика у инциденцији промуклости међу испитаницима са различитом Т категоријом карцинома супраглотиса  $\chi^2=8.147$ ,  $p=0.0431$ , графикон 22.

Табела 33. Т категорија карцинома глотиса и супраглотиса и промуклост

Т категорија		Промуклост		р
		Да	Не	
Tis	глотис	5	0	0.000
T1a	глотис	211	0	
T1b		33	0	
T1	супраглотис	22	22	0.000
T2	глотис	116	0	
	супраглотис	30	11	
T3	глотис	139	1*	0.000
	супраглотис	64	24	
T4a	глотис	99	3*	0.000
	супраглотис	41	17	
<b>Укупно</b>		<b>760</b>	<b>78</b>	<b>838</b>

\*Напомена: Пацијенти који су навели да нису промукли а имају узнапредовале карциноме примарно глотисне локализације су дуготрајно промукли па су сматрали да је то њихов глас.

Графикон 22. Т категорија супраглотиса и промуклост



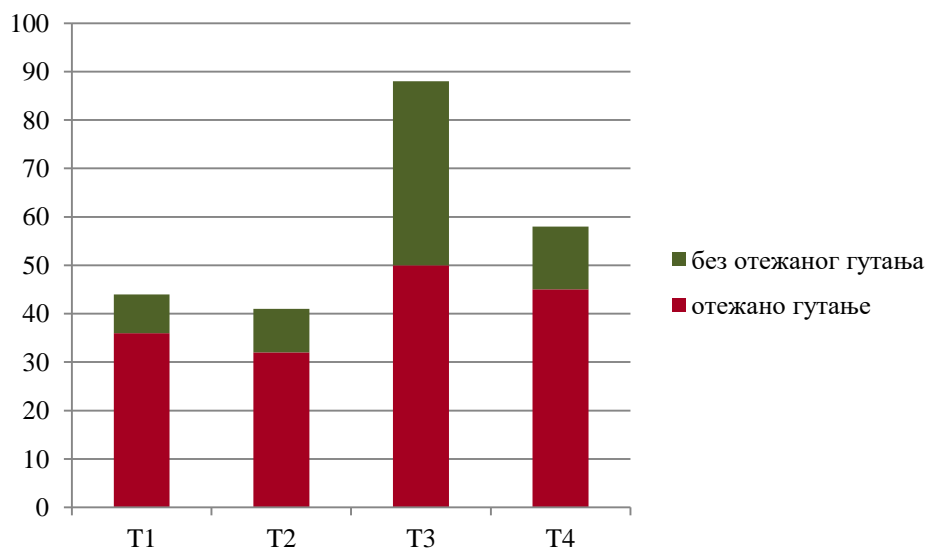
- Постоји висока статистичка значајност у учесталости тегобе отежано гутање међу испитаницима са различитим Т категоријама карцинома глотиса и супраглотиса, табела 34. Отежано гутање је значајно чешћа тегоба испитаника са супраглотисним карциномом у односу на глотисни не везано

за Т категорију. Такође, постоји значајна разлика у инциденцији отежано гутање међу испитаницима са различитом Т категоријом карцинома супраглотиса  $\chi^2=13.170$ ,  $p=0.0043$ , графикон 23.

Табела 34. Т категорија карцинома глотиса и супраглотиса и отежано гутање

Т категорија		Отежано гутање		р
		Да	Не	
Tis	глотис	0	5	<b>0.000</b>
T1a	глотис	3	208	
T1b		0	33	
T1	супраглотис	36	8	<b>0.000</b>
T2	глотис	11	105	
	супраглотис	32	9	
T3	глотис	26	114	<b>0.000</b>
	супраглотис	50	38	
T4a	глотис	28	74	<b>0.000</b>
	супраглотис	45	13	
<b>Укупно</b>				<b>838</b>

Графикон 23. Т категорија карцинома супраглотиса и отежано гутање

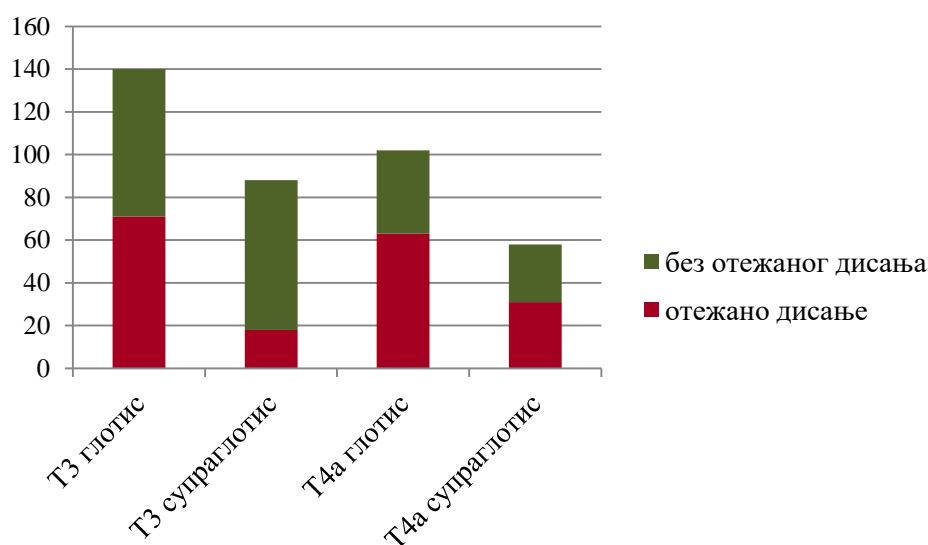


- Постоји висока статистичка значајност у учесталости тегобе отежано дисање међу испитаницима са Т3 категоријом карцинома глотиса и супраглотиса. Остале Т категорије су без значајности у односу на присутност отежаног дисања међу испитаницима са карциномом глотисне или супраглотисне локализације.

Табела 35. Т категорија карцинома глотиса и супраглотиса и отежано дисање

Т категорија		Отежано дисање		р
		Да	Не	
Tis	глотис	0	5	0.567
T1a	глотис	4	207	
T1b		1	32	
T1	супраглотис	0	44	0.655
T2	глотис	7	109	
	супраглотис	4	37	
T3	глотис	71	69	<b>0.000</b>
	супраглотис	18	70	
T4a	глотис	63	39	0.389
	супраглотис	31	27	
<b>Укупно</b>				<b>838</b>

Графикон 24. Т категорија и отежано дисање код Т3 и Т4а карцинома глотиса и супраглотиса



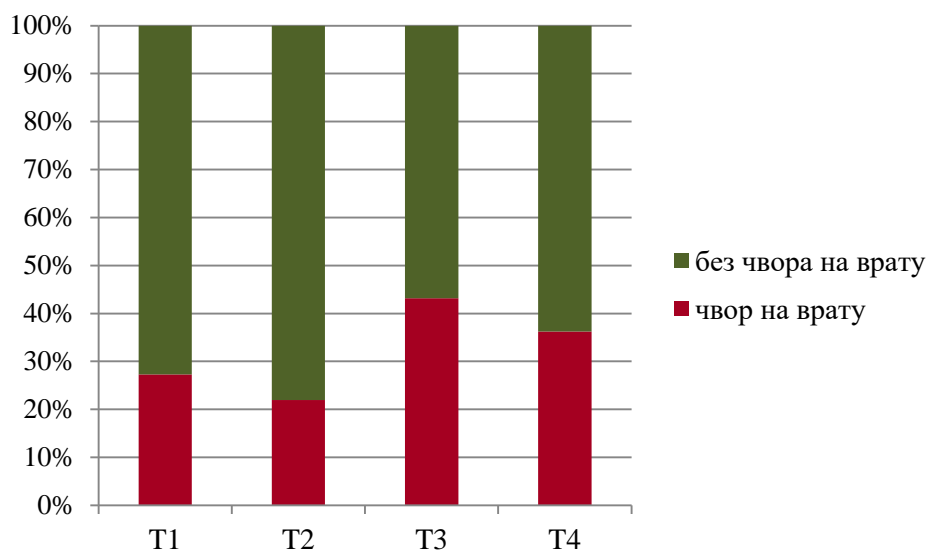
- Постоји висока статистичка значајност у учесталости тегобе чвор на врату међу испитаницима са разним Т категоријама карцинома глотиса и супраглотиса. Знатно чешће је чвор на врату присутан код испитаника са карциномом супраглотиса неvezано за Т категорију. Такође, не постоји статистички значајна разлика у појави чвора на врату у односу на Т категорију код испитаника са супраглотисним карциномом  $\chi^2=6.870$ ,  $p=0.0762$  (графикон 25).



Табела 36. Т категорија карцинома глотиса и супраглотиса и тегобе чвор на врату

Т категорија		Чвор на врату		р
		Да	Не	
Tis	глотис	0	5	<b>0.000</b>
T1a	глотис	1	210	
T1b		0	33	
T1	супраглотис	12	32	
T2	глотис	1	115	<b>0.000</b>
	супраглотис	9	32	
T3	глотис	11	129	<b>0.000</b>
	супраглотис	38	50	
T4a	глотис	17	85	<b>0.009</b>
	супраглотис	21	37	
<b>Укупно</b>				<b>838</b>

Графикон 25. Т категорија супраглотисних карцинома и тегобе чвор на врату



- Приказ испитаника по вредности Т категорије и степена образовања је дат у наредној табели,  $\chi^2=20.518$ ,  $p=0.304$ .

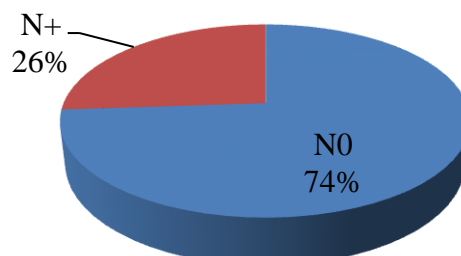
Табела 37. Т категорија и степен образовања испитаника

Т	Степен образовања				Укупно
	Ниже	Средње	Више	Високо	
Tis	2	3	0	0	0.6%
T1a	90	97	5	19	25.0%
T1b	7	22	0	4	3.9%
T1	20	21	2	1	5.2%
T2	79	69	3	6	18.6%
T3	107	109	3	13	27.5%
T4a	79	72	3	8	19.2%
Укупно	45.5%	46.6%	1.9%	6.0%	100.0%

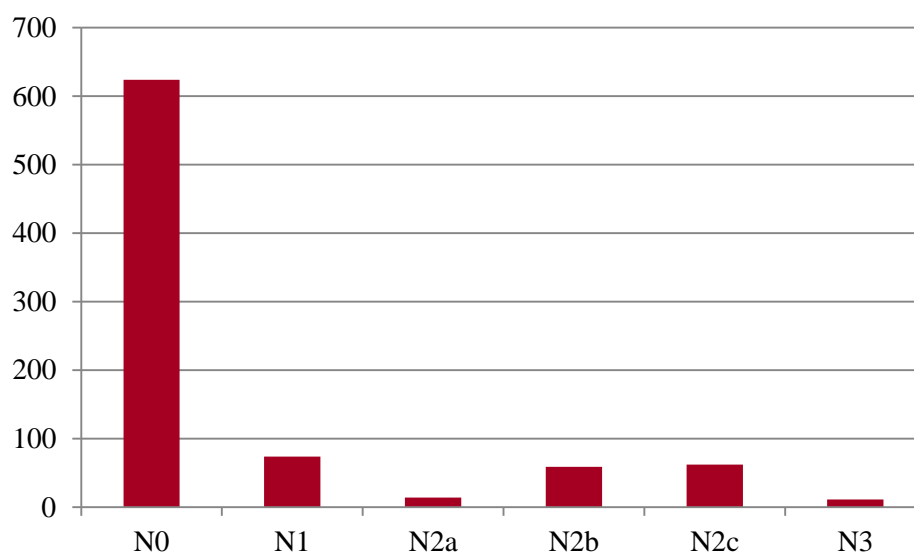
## 4.1.4.2. N категорија

- Учесталост N0 и N+ категорија врата и дистрибуција испитаника по вредностима N категорије је приказана следећим графиконима.

Графикон 26. Учесталост N категорија



Графикон 27. Дистрибуција испитаника по вредности N категорије



- Приказ испитаника по полу и N категорији је дат следећом табелом. Не постоји значајна разлика у дистрибуцији испитаника по полу и N категорији,  $\chi^2=1.866$ ,  $p=0.8674$ .

Табела 38. Приказ испитаника по вредности N категорије и пола

N категорија	Мушки	Женски	Укупно
N0	556	68	624 (73.9%)
N1	66	8	74 (8.8%)
N2a	12	2	14 (1.7%)
N2b	54	5	59 (7.0%)
N2c	55	7	62 (7.3%)
N3	11	0	11 (1.3%)
<b>Укупно</b>	<b>754</b>	<b>90</b>	<b>844 (100.0%)</b>

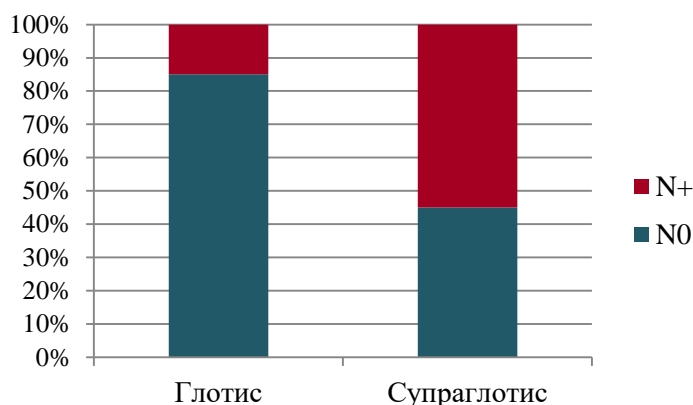
- Приказ испитаника по вредности N категорије и локализације туморског процеса је дат следећом табелом.  $\chi^2=148.343$ ,  $p=0.000$ .

Табела 39. Дистрибуција N категорије у односу на локализацију тумора

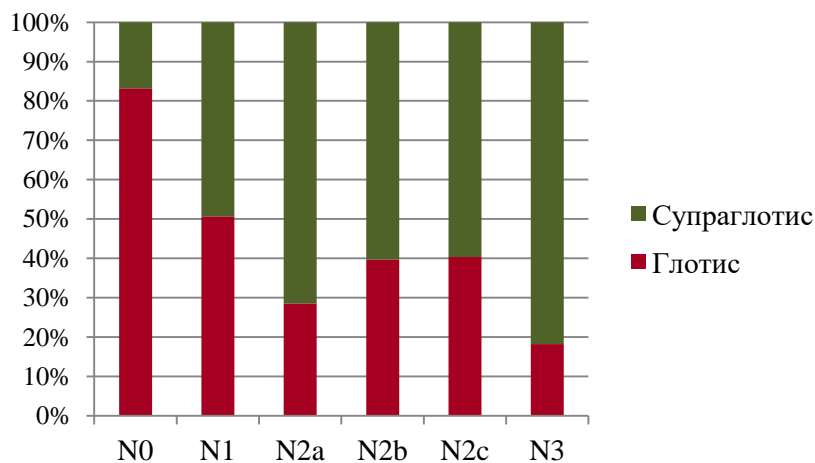
N категорија	Глотис	Супраглотис	Субглотис	Укупно
N0	516	104	4	624
N1	37	36	1	74
N2a	4	10	0	12
N2b	23	35	1	56
N2c	25	37	0	60
N3	2	9	0	18
<b>Укупно</b>	<b>607</b>	<b>231</b>	<b>6</b>	<b>844</b>

- Постоји статистички високо значајна разлика у инциденцији N+ врата код супраглотисних карцинома у односу на N+ врат глотисних карцинома.  $\chi^2=136.934$ ,  $p=0.000$ .

Графикон 28. N0 и N+ код глотисних и супраглотисних карцинома.



Графикон 29. N категорија код глотисних и супраглотисних карцинома.



- Дистрибуција N категорије карцинома у односу на пол испитаника и ларингеалним спратовима је приказан следећом табелом.

Табела 40. N категорија у односу на пол и регију ларинкса

N категорија	Глотис		Супраглотис		Субглотис		Укупно	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
N0	469	47	84	20	3	1	556	68
N1	34	3	31	5	1	0	66	8
N2a	4	0	8	2	0	0	12	2
N2b	21	2	32	3	1	0	54	5
N2c	24	1	31	6	0	0	55	7
N3	2	0	9	0	0	0	11	0
<b>Укупно</b>	<b>554</b>	<b>53</b>	<b>195</b>	<b>36</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>754</b>	<b>90</b>
<b>%</b>	<b>91.3%</b>	<b>8.7%</b>	<b>84.4%</b>	<b>15.6%</b>	<b>83.3%</b>	<b>16.7%</b>	<b>89.3%</b>	<b>10.7%</b>
<b>p</b>	0.9258		0.5127				0.8674	

- Приказ старости испитаника по вредности N категорије је дат следећом табелом.

Табела 41. N категорија и старост

	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.	F	p
N0	624	60.8926	8.9844	37	88	1.436	0.209
N1	74	59.4189	8.1105	39	75		
N2a	14	58.1429	5.8816	47	69		
N2b	59	61.0000	7.9133	46	79		
N2c	62	58.4194	8.9269	42	79		
N3	11	59.5455	7.2300	49	73		
<b>Укупно</b>	<b>844</b>	<b>60.5261</b>	<b>8.7883</b>	<b>37</b>	<b>88</b>		

- Приказ испитаника по вредности N категорије и карактеристика пушачких навика је дат следећим табелама. Постоји статистички високо значајна разлика у статусу врата и присуства пушачких навика,  $\chi^2=9.563$ ,  $p=0.008$ .

Табела 42. N категорија и пушачке навике

N категорија	Пушење			Укупно
	Да	Не	Бивши	
N0	514	46	64	624
N+	196	4	20	220
<b>Укупно</b>	<b>710 (84.1%)</b>	<b>50 (5.9%)</b>	<b>84 (10.0%)</b>	<b>844 (100.0%)</b>

Табела 43. N категорија и дужина пушачког стажа

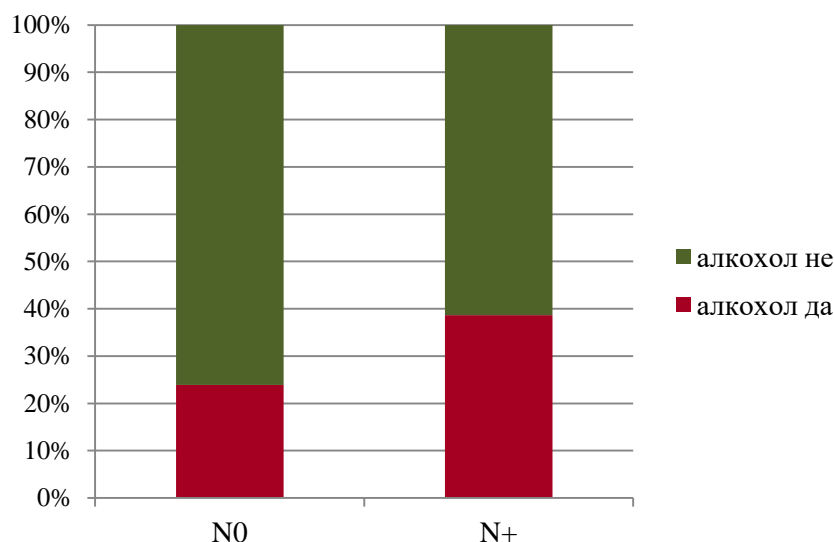
	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Мах.	F	p
N0	578	33.1592	10.4365	8	60	0.431	0.827
N1	72	33.3333	9.1158	15	60		
N2a	14	34.2857	6.4621	20	40		
N2b	59	33.8136	9.2540	20	50		
N2c	60	32.3667	11.2204	10	60		
N3	11	29.5455	9.6059	15	40		
<b>Укупно</b>	<b>794</b>	<b>33.1335</b>	<b>10.2204</b>	<b>8</b>	<b>60</b>		

Табела 44. N категорија и број попушених цигарета дневно

	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.	F	p
N0	578	27.9585	11.2780	10	80	2.017	0.074
N1	72	29.3056	11.5462	10	60		
N2a	14	25.0000	8.5485	10	40		
N2b	59	32.3729	16.3305	10	90		
N2c	60	27.2500	8.7054	15	50		
N3	11	28.1818	8.7386	20	40		
<b>Укупно</b>	<b>794</b>	<b>28.3060</b>	<b>11.5532</b>	<b>10</b>	<b>90</b>		

- Приказ испитаника по статусу врата и постојању навике конзумације алкохола је дат следећим графикомом. Постоји статистички високо значајна разлика у конзумацији алкохола и статусу врата.  $\chi^2=16.951$ ,  $p=0.000$ .

Графикон 30. Статус врата и конзумација алкохола

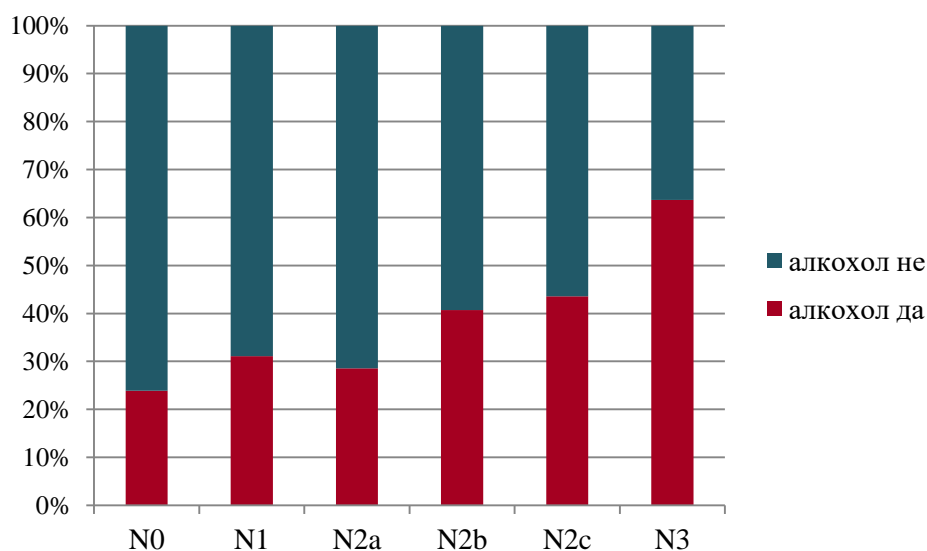


- Постоји статистички високо значајна разлика у N категорији и навици конзумације алкохола међу испитаницима  $\chi^2=24.795$ ,  $p=0.0002$ . Резултати су приказани табеларно и графички.

Табела 45. N категорија и конзумација алкохола

N категорија	Алкохол		Укупно
	Да	Не	
N0	149	475	624
N1	23	51	74
N2a	4	10	14
N2b	24	35	59
N2c	27	35	62
N3	7	4	11
<b>Укупно</b>	<b>234 (27.7%)</b>	<b>610 (72.3%)</b>	<b>844 (100.0%)</b>

Графикон 31. N категорија глотисних и супраглотисних карцинома и конзумација алкохола

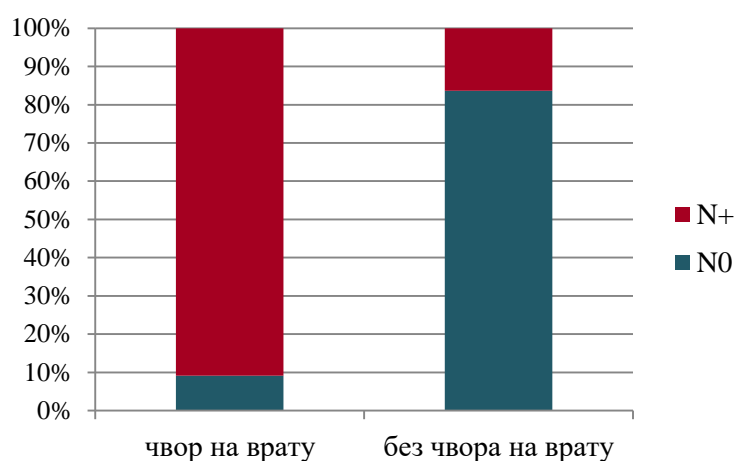


- Приказ испитаника по постојању тегобе чвор на врату и статуса врата је дат следећом табелом и графиконом. Постоји статистички високо значајна разлика у дистрибуцији испитаника са постојањем тегобе чвора на врату и позитивног или негативног врата,  $\chi^2=272.100$ ,  $p=0.000$ . Постојање чвора на врату и N0 врат указују на лажно позитивне налазе, док одсуство чвора на врату и присуство N+ врата указује на лажно негативне налазе.

Табела 46. N0 и N+ у односу на тегобу чвор на врату

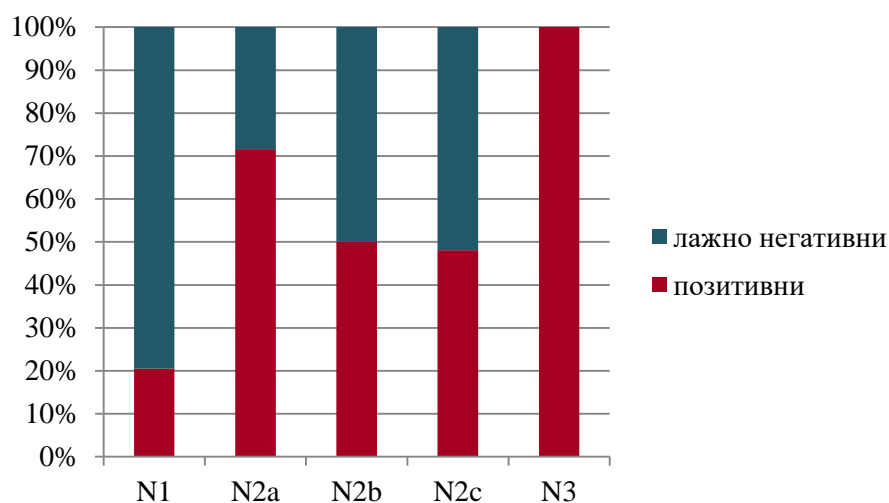
Статус врата	Чвор на врату		Укупно
	Да	Не	
N0	10	614	624 (73.9%)
N+	100	120	220 (26.1%)
<b>Укупно</b>	<b>110 (13.0%)</b>	<b>734 (87.0%)</b>	<b>844 (100.0%)</b>

Графикон 32. N0 и N+ и тегоба чвор на врату



- Постоји значајна разлика у односу на N категорију и постојања лажно негативних и лажно позитивних резултата код N+ врата,  $\chi^2=35.858$ ,  $p=0.000$ .

Графикон 33. Дистрибуција лажно негативних и позитивних налаза чвора на врату у односу на N категорију



- Приказ испитаника по вредностима T и N категорије тумора је дат следећом табелом. Уочљив је потенцијал тумора да са порастом T категорије даје метастазе.

Табела 47. Приказ испитаника по T и N категорији тумора

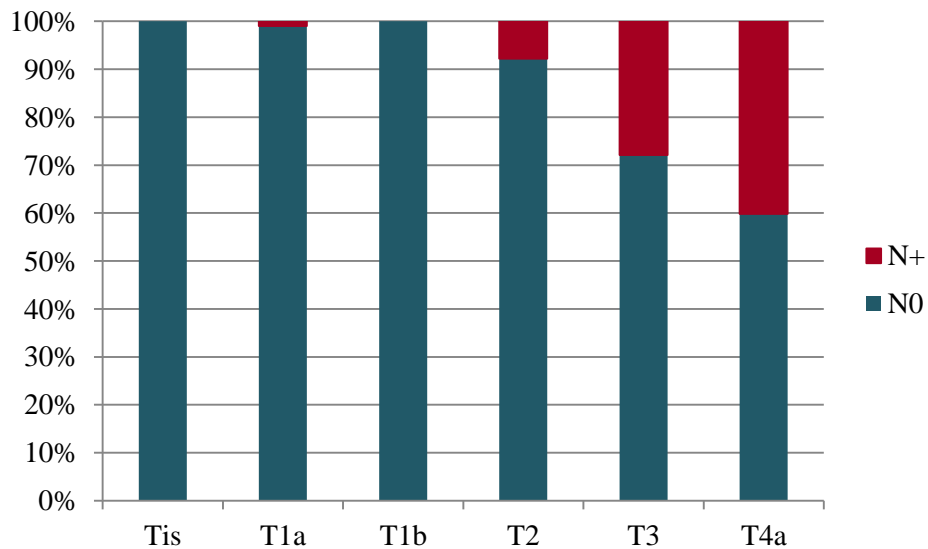
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Укупно
Tis	5	0	0	0	0	0	5
T1a	209	0	0	1	1	0	211
T1b	33	0	0	0	0	0	33
T1	26	4	1	6	5	2	44
T2	129	11	2	5	10	0	157
T3	136	40	4	24	22	6	232
T4a	86	19	7	23	24	3	162
Укупно	624	74	14	59	62	11	844

- Приказ испитаника са глотисним карциномом у односу на Т категорију тумора и статусу врата (N0/N+) је дат у следећој табели и графикону. Постоји статистички високо значајна разлика  $\chi^2=113.145$  и  $p=0.000$  у стаусу врата у односу на Т категорију тумора. Са порастом Т категорије расте и учесталост N+.

Табела 48. Т и N категорија карицинома глотиса

	Глотис		Укупно
	N0	N+	
Tis	5	0	5
T1a	209	2	211
T1b	33	0	33
T2	107	9	116
T3	101	39	140
T4a	61	41	102
Укупно	516 85.0%	91 15.0%	607 100.0%

Графикон 34. Т и N категорија глотисних карцинома



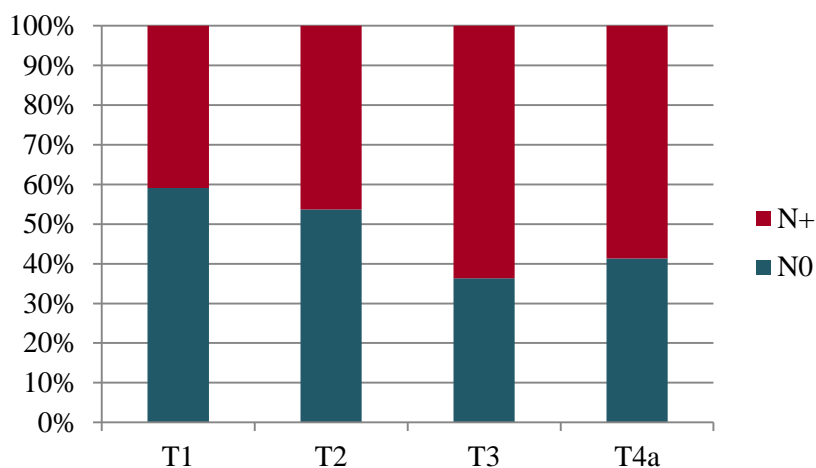
- Приказ испитаника са супраглотисним карциномом у односу на Т категорију тумора и статусу врата (N0/N+) је дат у следећој табели и графикону. Не постоји статистички значајна разлика  $\chi^2=7.730$  и  $p=0.052$  у вредности Т категорије супраглотисних карцинома и статуса врата. *Напомена: овде постоји гранична значајност. Закључује се да пораст Т категорије код спраглотисних не прати нужно и пораст метастазирања јер и T1 даје у високом проценту метастазе.*



Табела 49. Т и N категорија карцинома супраглотиса

	Супраглотис		Укупно
	N0	N+	
T1	26	18	44
T2	22	19	41
T3	32	56	88
T4a	24	34	58
Укупно	104 45.0%	127 55.0%	231 100%

Графикон 35. Т и N категорија супраглотисних карцинома



#### 4.1.4.3. G категорија

- Дистрибуција испаника по G категорији тумора је приказана следећом табелом.

Табела 50. Дистрибуција G категорија

	G категорија			Укупно
	G1	G2	G3	
Укупно	619	175	50	844
%	73.3%	20.7%	5.9%	100.0%

- Анализа G категорије тумора испитаника по полу је приказана следећом табелом. Не постоји значајна разлика у дистрибуцији G категорије између испитаника по полу,  $\chi^2=2.248$ ,  $p=0.325$ .

Табела 51. Приказ испитаника по G категорији тумора и полу

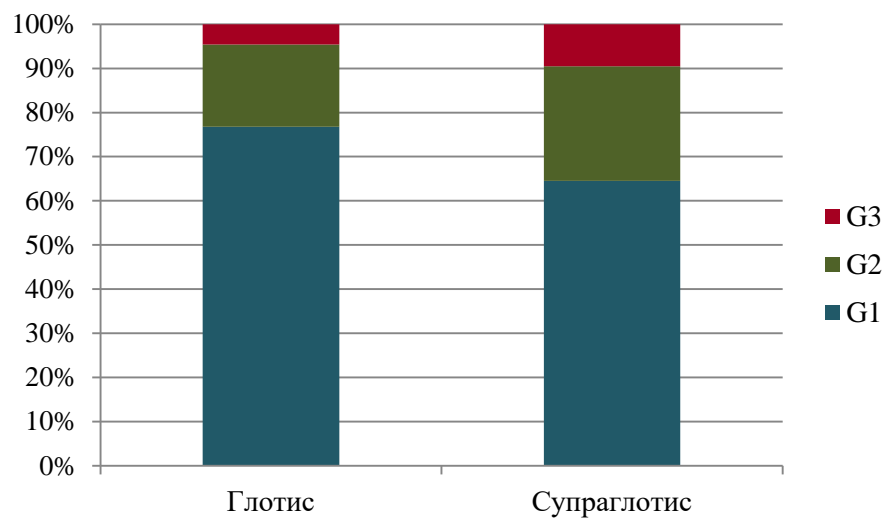
G категорија	Мушки	Женски	Укупно
1	558	61	619 (73.3%)
2	154	21	175 (20.7%)
3	42	8	50 (5.9%)
<b>Укупно</b>	<b>754</b>	<b>90</b>	<b>844</b>

- Анализом G категорије тумора у односу на локализацију тумора доказана је висока статистичка значајност,  $\chi^2=15.472$ ,  $p=0.003$  и приказана је следећом табелом и графиконом.

Табела 52. Дистрибуција G категорије у односу на локализацију тумора

G категорија	Глотис	Супраглотис	Субглотис	Укупно
G1	466	149	4	619
G2	113	60	2	175
G3	28	22	0	50
<b>Укупно</b>	<b>607</b>	<b>231</b>	<b>6</b>	<b>844</b>

Графикон 36. Приказ испитаника по G категорији и локализацији тумора



- Анализом G категорије тумора и старости испитаника није нађена значајна статистичка разлика,  $F=1.113$ ,  $p=0.329$ .
- Анализом присуства штетних навика и G категорије тумора добијени су следећи резултати:

Не постоји значајна разлика међу испитаницима у G категорији и присутној навици пушења,  $\chi^2=7.764$ ,  $p=0.100$ .

Не постоји значајна разлика у дужини пушачког стажа међу испитаницима и G категорије,  $F=0.428$ ,  $p=0.652$ .

Не постоји статистички значајна разлика у G категорији и броју попушених цигарета дневно код испитаника пушача,  $F=0.682$ ,  $p=0.506$ .

Не постоји значајна разлика међу испитаницима у G категорији и конзумацији алкохола.  $\chi^2=0.011$ ,  $p=0.994$ .

- Анализом присутних тегоба испитаника и G категорије тумора добијени су следећи резултати:

Не постоји статистички значајна разлика по присутној тегоби промуклости и G категорији глотисних тумора,  $\chi^2=0.276$ ,  $p=0.8713$ .

Не постоји статистички значајна разлика по присутној тегоби промуклости и G категорији супраглотисних тумора,  $\chi^2=2.214$ ,  $p=0.3306$ .

Не постоји статистички значајна разлика по присутној тегоби отежано гутање и G категорији међу испитаницима,  $\chi^2=4.687$ ,  $p=0.096$ .

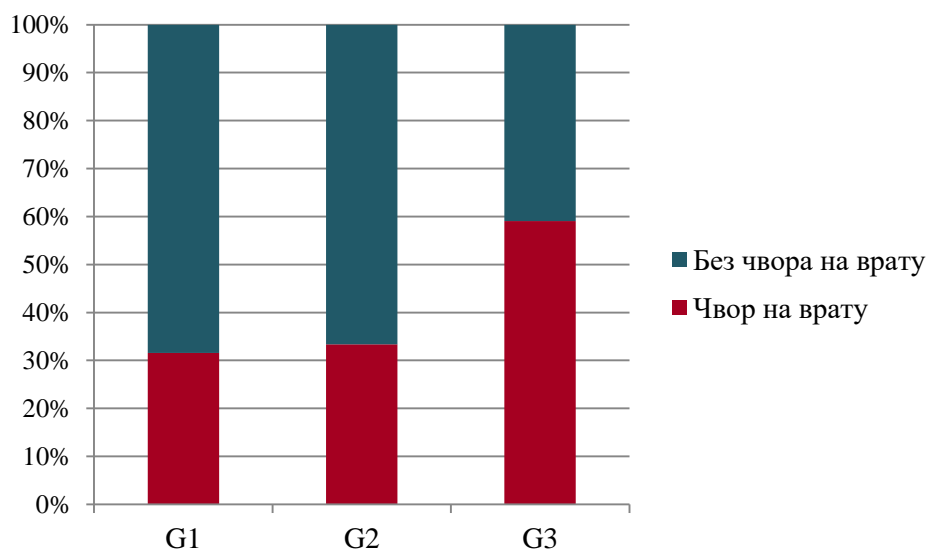
Не постоји статистички значајна разлика по присутној тегоби отежано дисање и G категорији међу испитаницима  $\chi^2=0.236$ ,  $p=0.888$ .

Постоји статистички високо значајна разлика у присутној тегоби чвор на врату међу испитаницима и G категорији  $\chi^2=11.458$ ,  $p=0.0033$ .

Не постоји статистички значајна разлика у присутној тегоби чвор на врату међу испитаницима и G категорије глотисног карцинома,  $\chi^2=0.219$ ,  $p=0.896$ .

Постоји статистичка значајност у присутности тегобе чвор на врату и G категорије супраглотисних карцинома,  $\chi^2=6.486$ ,  $p=0.039$ .

Графикон 37. G категорија супраглотисних карцинома и тегоба чвор на врату



- Анализом G категорије и T категорије тумора добијени су следећи резултати:

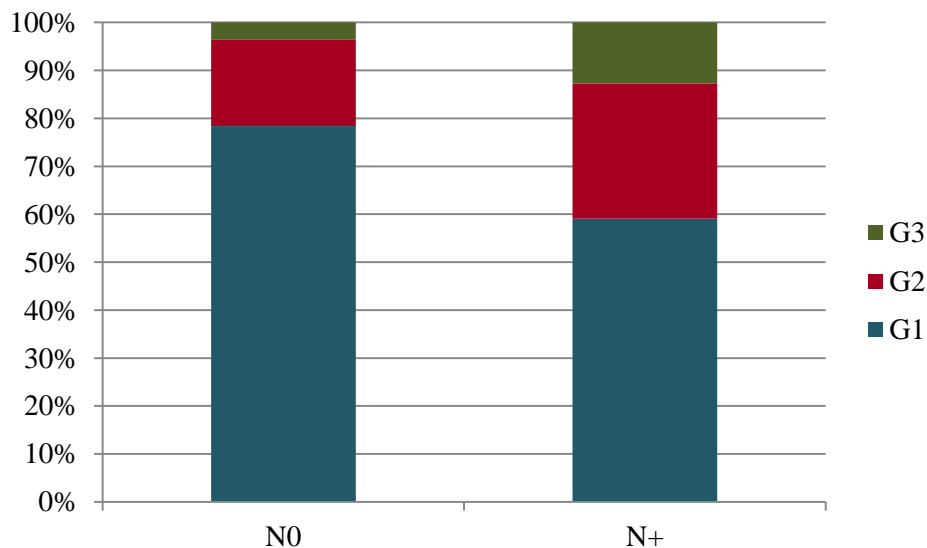
Не постоји статистички значајна разлика у дистрибуцији испитаника по G категорији и T категорији глотисних карцинома,  $\chi^2=6.995$ ,  $p=0.725$ .

Не постоји статистички значајна разлика у дистрибуцији испитаника по G категорији и T категорији супраглотисних карцинома,  $\chi^2=12.284$ ,  $p=0.0559$ .

*Напомена: граничне вредности, указују да код супраглотисних карцинома за разлику од глотисних, пораст T категорије прати и пораст G категорије.*

- Анализом G категорије тумора и статуса врата (N0/N+) испитаника доказана је статистички високо значајна разлика,  $\chi^2=38.291$ ,  $p=0.000$ . Резултати су графички приказани следећим графиконом.

Графикон 38. G категорија испитаника и N0/N+ врат



#### 4.1.4.4. Стадијум болести

- Дистрибуција испитаника по стадијуму болести као и по подели на рани и узнапредовали стадијум је дата у следећој табели.

Табела 53. Дистрибуција испитаника по стадијуму болести и по категоризацији стадијума на рани и узнапредовали

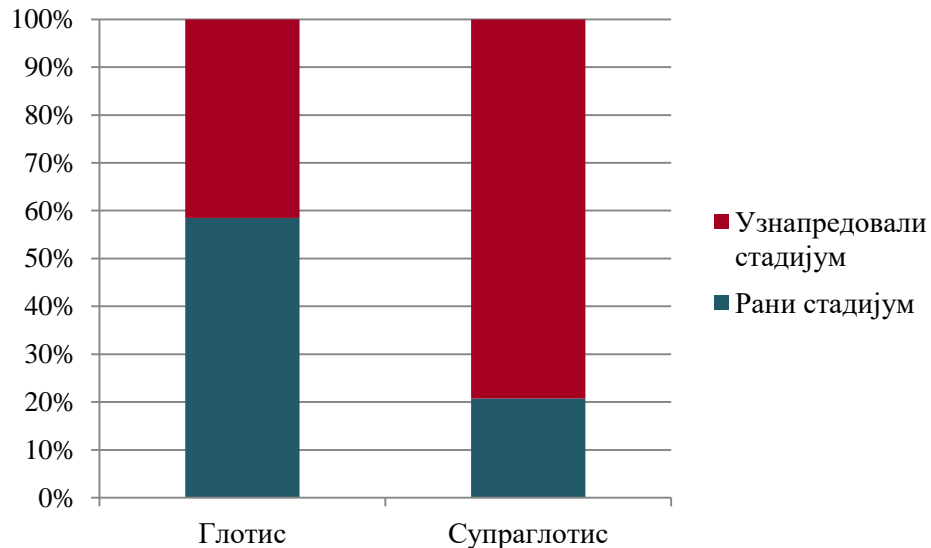
Стадијум	N	%		N	%
0	5	0.6	Рани стадијум болести	403	47.7
I	268	31.8			
II	130	15.4			
III	190	22.5	Узнапредовали стадијум	441	52.3
IVa	240	28.4			
IVb	11	1.3			
Укупно	844	100		844	100

- Анализом дистрибуције испитаника на рани и узнапредовали стадијум по примарној локализацији тумора добијена је статистички високо значајна разлика,  $\chi^2=100.867$ ,  $p=0.000$  и резултати су приказани следећом табелом и графиконом.

Табела 54. Дистрибуција испитаника по стадијуму болести и примарној локализацији тумора

Стадијум болести	Глотис	Супраглотис	Субглотис	Укупно
Рани стадијум	355	48	0	403
Узнапредовали стадијум	252	183	6	441
Укупно	607	231	6	844

Графикон 39. Приказ дистрибуције испитаника по стадијуму болести и примарној локализацији тумора

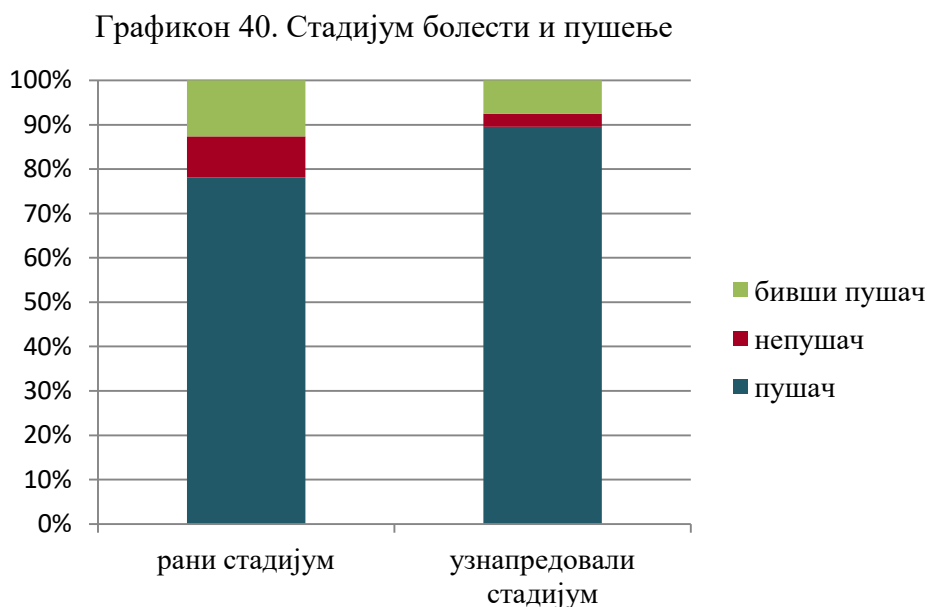


- Не постоји статистички значајна разлика у дистрибуцији испитаника по стадијуму болести међу половима,  $\chi^2=4.538$ ,  $p=0.4748$ . Такође, не постоји статистички значајна разлика у дистрибуцији испитаника по стадијумима (рани/касни) и полу,  $\chi^2=1.021$ ,  $p=0.3122$ .
- Не постоји значајна статистичка разлика у старости испитаника и стадијума болести. Резултати су приказани следећом табелом. Не постоји значајна разлика у старости између испитаника раног стадијума и узнапредовалог стадијума болести,  $t=-0.721$ ,  $p=0.471$ .

Табела 55. Стадијум болести и старост испитаника

Стадијум	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.	F	p
0	5	54.8000	4.1473	49	59	2.213	0.051
I	268	61.6903	9.0142	38	88		
II	130	59.0538	8.6502	40	85		
III	190	60.5368	9.2242	37	84		
IVa	240	60.1792	8.2430	42	80		
IVb	11	59.5455	7.2300	49	73		
<b>Укупно</b>	<b>844</b>	<b>60.5261</b>	<b>8.7883</b>	<b>37</b>	<b>88</b>		

- Анализом присуства штетне навике пушења и стадијума болести нађена је висока статистичка значајност,  $\chi^2=22.726$ ,  $p=0.000$  и резултати су графички приказани следећим графиконом.



- Постоји статистички значајна разлика у дужини пушачког стажа и стадијума болести. Испитаници стадијума II се разликују по дужини пушачког стажа од испитаника у стадијуму III и IVa. Резултати су приказани следећом табелом.

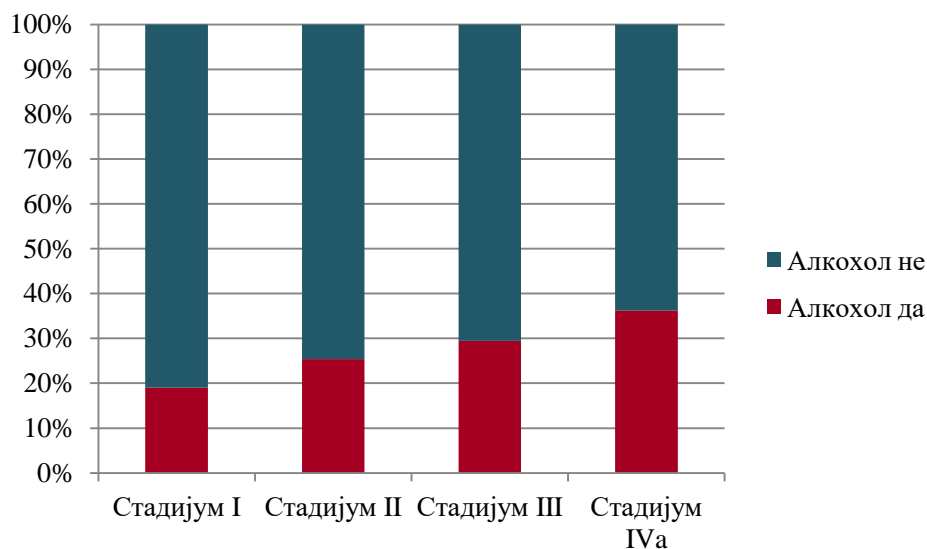
Табела 56. Стадијум болести и дужина пушачког стажа

Стадијум	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.	F	p
0	5	26.0000	8.9443	20	40	2.669	<b>0.021</b>
I	237	32.8523	10.5441	8	60		
II	124	<b>31.0484</b>	8.8638	10	50		
III	182	<b>34.4505</b>	10.6540	10	60		
IVa	235	<b>33.8170</b>	10.0777	10	60		
IVb	11	29.5455	9.6059	15	40		
<b>Укупно</b>	<b>794</b>	<b>33.1335</b>	<b>10.2204</b>	<b>8</b>	<b>60</b>		

- Постоји значајна статистичка разлика у дужини пушачког стажа испитаника раног или узнапредовалог стадијума болести,  $t=2.522$ ,  $p=0.0119$ . Испитаници раног стадијума болести имају краћи пушачки стаж од испитаника узнапредовалог стадијума.
- Не постоји значајна разлика у броју попушених цигарета дневно и стадијума болести испитаника,  $F=1.674$ ,  $p=0.138$ .

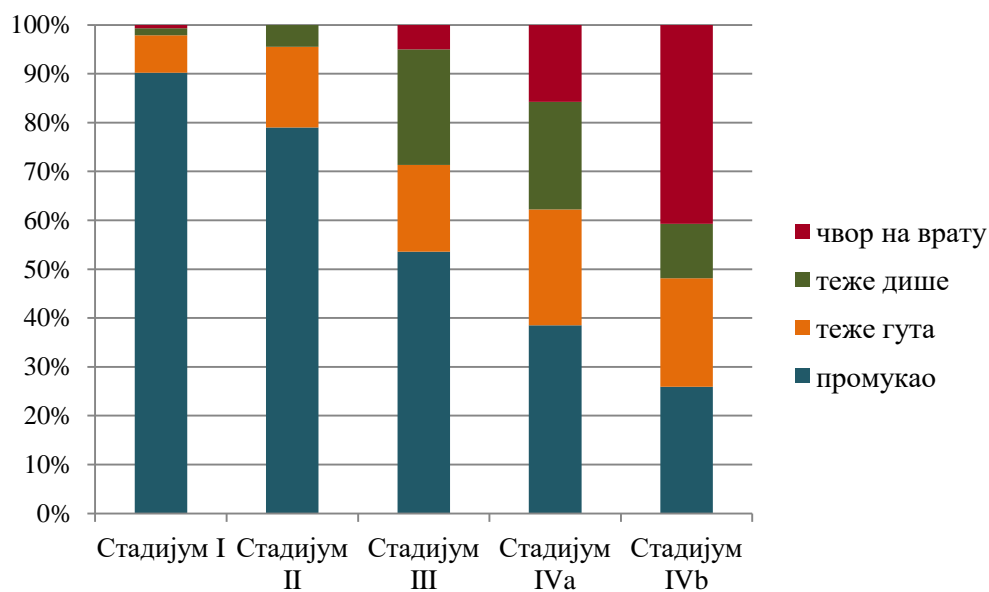
- Постоји високо значајна статистичка разлика у дистрибуцији испитаника по питању конзумације алкохола и стадијума болести,  $\chi^2=28.459$ ,  $p=0.0000$ . Резултати су приказани следећим графиконом.

Графикон 41. Стадијум болести и конзумација алкохола  
Напомена - стадијум 0 и IVb због малог броја испитаника нису приказани



- Постоји висока статистичка разлика у учесталости појединих тегоба испитаника и стадијума болести  $\chi^2=289.406$ ,  $p=0.0000$ . Резултати су приказани следећим графиконом.

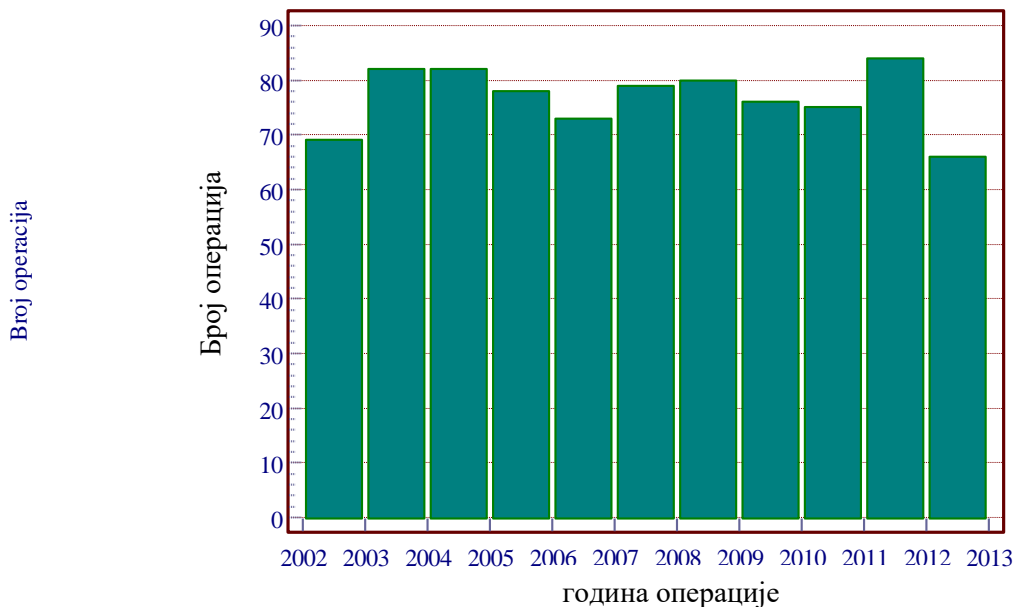
Графикон 42. Тегобе испитаника и стадијум болести



## 4.1.5. Оперативни третман

- Дистрибуција испитаника по години операције је приказана на следећем графикону.

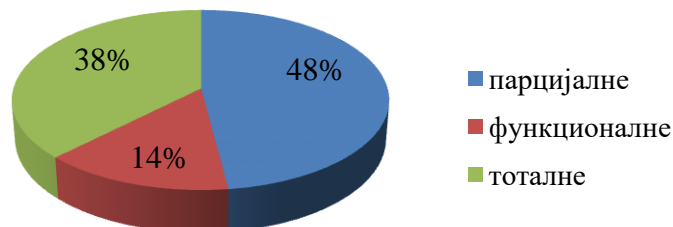
Графикон 43. Дистрибуција испитаника по години операције



## 4.1.5.1. Ларингектомије

- Приказ типова ларингектомија је дат следећим графиконом. *Напомена: „Near total“ ларингектомије су приказане у склопу функционалних ларингектомија а фаринголарингектомије у склопу тоталних ларингектомија*

Графикон 44. Типови ларингектомија



- У циљу боље прегледности као и поделе начињених ларингектомија у односу на обим захвата, следећом табелом су приказани типови ларингектомија који су



обрађивани у студији у односу на пол. Не постоји статистички значајна разлика у учешћу појединих типова ларингеалних операција у односу на пол,  $p=0.746$ .

Табела 57. Типови ларингектомија у односу на пол.

Тип операције	Пол		Укупно (%)
	М	Ж	
Хордектомије	136	18	154 (18.2%)
Парцијалне ларингектомије	223	28	251 (29.7%)
Субтоталне ларингектомије	72	12	84 (10.0%)
<i>Near total</i> ларингектомије	34	4	38 (4.5%)
Тоталне ларингектомије	250	25	275 (32.6%)
Фаринголарингектомије	39	3	42 (5.0%)
<b>Укупно</b>	<b>754</b>	<b>90</b>	<b>844 (100%)</b>

- У циљу боље прегледности као и поделе начињених ларингектомија у односу на обим захвата, следећом табелом су приказани типови ларингектомија који су обрађивани у студији у односу на пол. Не постоји статистички значајна разлика у учешћу појединих типова ларингеалних операција у односу на пол,  $p=0.746$ .

Табела 57. Типови ларингектомија у односу на пол.

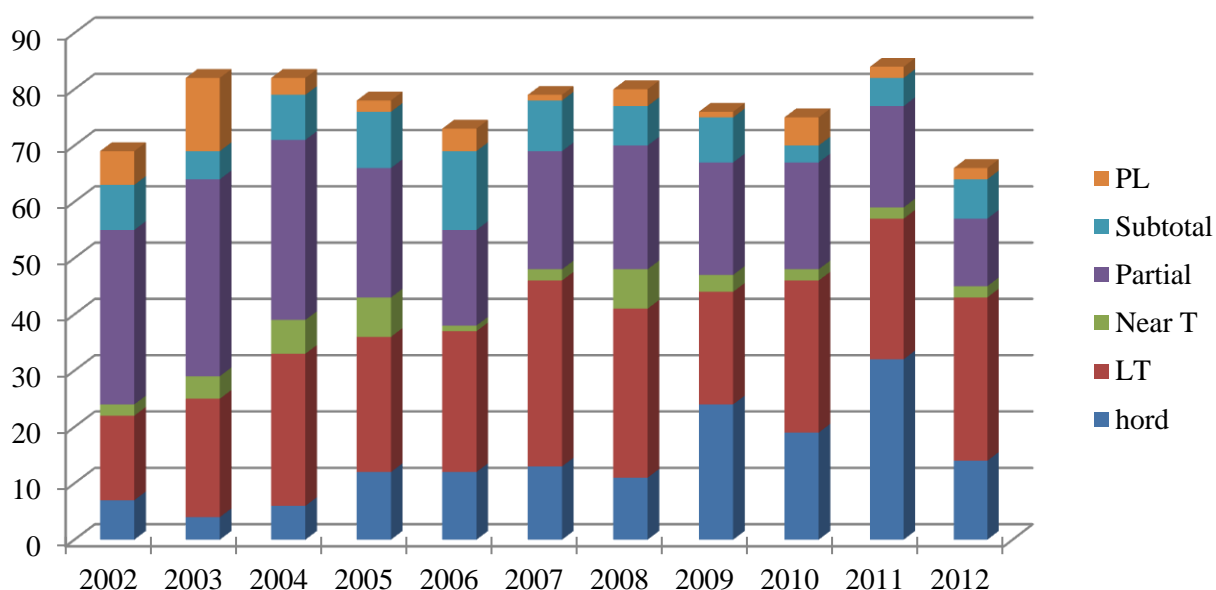
Операција		Пол		Укупно(%)	
		М	Ж		
хордектомија	ендо	Тип I	4	2	6 (0.7%)
		Тип II	12	1	13 (1.5%)
		Тип III	30	2	32 (3.8%)
		Тип IV	12	1	13 (1.5%)
		Тип Va	1	1	2 (0.2%)
		Тип Vb	1	0	1 (0.1%)
	Тип Vc	1	0	1(0.1%)	
	спољни приступ	75	11	86 (10.2%)	
Епиглотектомија + база езика		5	0	5 (0.6%)	
Епиглотектомија		3	1	4 (0.5%)	
Глотектомија		1	0	1 (0.1%)	
Фронталатерална ларингектомија		45	7	52 (6.2%)	
Хемиларингектомија		93	4	97 (11.5%)	
Супраглотисна ларингектомија		66	16	82 (9.7%)	
Супраглотисна ларингектомија + база језика		10	0	10 (1.2%)	
СНР sec. Labayl		18	2	20 (2.4%)	
СНР sec. Meyer Piquet		47	8	55 (6.5%)	
Ogura		7	2	9 (1.1%)	
Pearson		32	4	36 (4.3%)	
Pearson + база језика		2	0	2 (0.2%)	
Тотална ларингектомија		250	25	275 (32.6%)	
Фаринголарингектомија		39	3	42 (5.0%)	
<b>Укупно</b>		<b>754</b>	<b>90</b>	<b>844 (100%)</b>	

- Учесталост типова ларингектомије у односу на годину операције су приказани у следећој табели и графикону.

Табела 59. Учесталост типова ларингектомија у односу на годину операције

Година	Хордект.	Тотална ларингек.	<i>Near Total</i> ларингек.	Парцијал. ларингек.	Субтотал. ларингек.	Фаринго-ларингек.	Укупно
2002.	7	15	2	31	8	6	69 (8.2%)
2003.	4	21	4	35	5	13	82 (9.7%)
2004.	6	26	6	33	8	3	82 (9.7%)
2005.	12	24	7	23	10	2	78 (9.2%)
2006.	12	25	1	17	14	4	73 (8.6%)
2007.	13	33	2	21	9	1	79 (9.4%)
2008.	11	30	7	22	7	3	80 (9.5%)
2009.	24	20	3	20	8	1	76 (9.0%)
2010.	19	27	2	19	3	5	75 (8.9%)
2011.	32	25	2	18	5	2	84 (10.0%)
2012.	14	29	2	12	7	2	66 (7.8%)
<b>Укупно</b>	<b>154</b> (18.2%)	<b>275</b> (32.6%)	<b>38</b> (4.5%)	<b>251</b> (29.7%)	<b>84</b> (10.0%)	<b>42</b> (5.0%)	<b>844</b> <b>(100.0%)</b>

Графикон 45. Учесталост типова ларингектомија у односу на годину операције



Напомена: PL - фаринголарингектомије; Subtotal – субтоталне ларингектомије; Partial – парцијалне ларингектомије; Near T – неар тотал ларингектомије; LT – тоталне ларингектомије, hord – хордектомије

- Старост испитаника и тип начињене ларингектомије је приказана табелом 60. Постоји статистички високо значајна разлика у старости испитаника којима је начињена одређена ларингектомија. Испитаници којима је урађена

хордектомија су значајно старији од оних којима је урађена парцијална, субтотална или тотална ларингектомија.

Табела 60. Старост испитаника и тип ларингектомије

Тип операције	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.	F	p
Хордектомије	154	62.7208	8.7092	42	88	3.354	<b>0.005</b>
Парцијалне ларингектомије	251	59.8327	8.8433	38	83		
Субтоталне ларингектомије	84	58.7738	8.3223	41	85		
<i>Near total</i> ларингектомије	38	60.2895	9.8746	37	80		
Тоталне ларингектомије	275	60.7745	8.4227	37	84		
Фаринголарингектомије	42	58.7143	9.7287	39	78		
<b>Укупно</b>	<b>844</b>	<b>60.5261</b>	<b>8.7883</b>	<b>37</b>	<b>88</b>		

- Анализа пушачких навика испитаника у односу на тип начињене операције је дата у табели 61. Постоји статистички високо значајна разлика присутне пушачке навике испитаника у односу на врсту операције,  $\chi^2=39.910$ ,  $p=0.000$ .

Табела 61. Пушачке навике испитаника и тип начињене операције

	Пуши	Не пуши	бивши	Укупно
Хордектомије	110	22	22	154 (18.2%)
Парцијалне ларинг.	210	12	29	251 (29.7%)
Субтоталне ларинг.	72	5	7	84 (10.0%)
<i>Near total</i> ларинг.	35	2	1	38 (4.5%)
Тоталне ларинг.	248	9	18	275 (32.6%)
Фаринголарингектомије	35	0	7	42 (5.0%)
<b>Укупно</b>	<b>710 (84.1%)</b>	<b>50 (5.9%)</b>	<b>84 (10.0%)</b>	<b>844 (100%)</b>

- Анализа дужине пушачког стажа у годинама у односу на тип начињене ларингектомије се не разликује статистички значајно међу испитаницима.

Табела 62. Пушачки стаж испитаника и тип ларингектомије

Тип ларингектомије	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.	F	p
Хордектомије	132	32.8106	11.1548	8	60	1.868	0.098
Парцијалне ларинг.	239	32.2594	9.8365	10	60		
Субтоталне ларинг.	79	32.2785	8.9799	20	50		
<i>Near total</i> ларинг.	36	36.1111	11.3459	15	60		
Тоталне ларинг.	266	34.1805	10.3915	10	60		
Фаринголарингектомије	42	31.5476	8.7295	20	50		
<b>Укупно</b>	<b>794</b>	<b>33.1335</b>	<b>10.2204</b>	<b>8</b>	<b>60</b>		

- Број попушених цигарета дневно у односу на тип ларингектомије је приказан следећом табелом.

Табела 63. Број попушених цигарета дневно у односу на тип ларингектомије

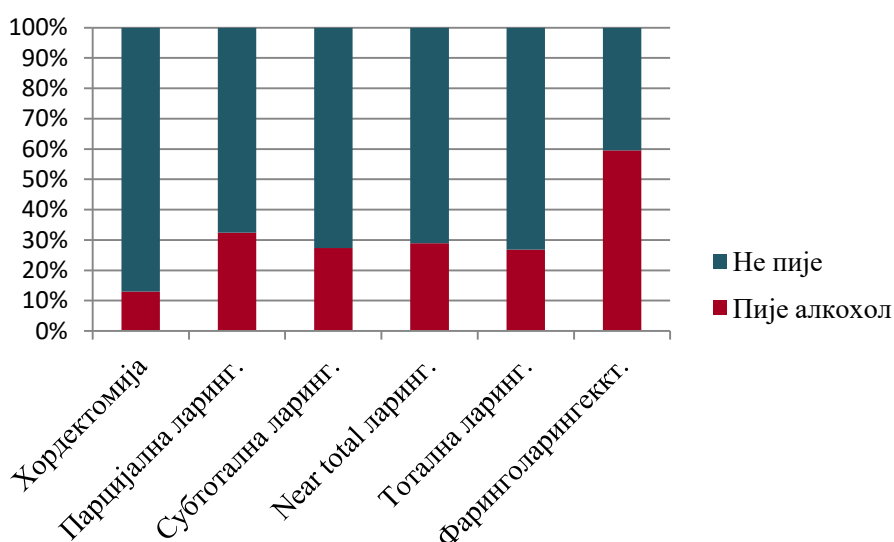
Тип ларингектомије	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.	F	p
Хордектомије	132	26.0227	10.2960	10	60	2.355	0.039
Парцијалне ларинг.	239	28.7657	10.9066	10	60		
Субтоталне ларинг.	79	26.2658	11.2793	10	80		
<i>Near total</i> ларинг.	36	28.0556	11.9090	10	60		
Тоталне ларинг.	266	29.6617	12.9177	10	90		
Фаринголарингектомије	42	28.3333	8.5302	20	40		
<b>Укупно</b>	<b>794</b>	<b>28.3060</b>	<b>11.5532</b>	<b>10</b>	<b>90</b>		

- Разлика у навици конзумације алкохола међу испитаника и типа ларингектомије је приказана табелом 64 и графикомом 46. Постоји статистички висока значајност у конзумацији алкохола међу испитаницима оперисаним различитим типовима ларингектомија,  $p=0.000$ .

Табела 64. Конзумација алкохола и тип ларингектомије

Тип ларингектомије	Пије алкохол	Не пије	Укупно
Хордектомије	20	134	154 (18.2%)
Парцијалне ларинг.	82	169	251 (29.7%)
Субтоталне ларинг.	23	61	84 (10.0%)
<i>Near total</i> ларинг.	11	27	38 (4.5%)
Тоталне ларинг.	73	202	275 (32.6%)
Фаринголарингектомије	25	17	42 (5.0%)
<b>Укупно</b>	<b>234 (27.7%)</b>	<b>610 (72.3%)</b>	<b>844 (100%)</b>

Графикон 46. Конзумација алкохола и тип ларингектомије



- Разлика у конзумацији алкохола испитаника и подтипа начињене ларингектомије је статистички високо значајна  $p=0.000$  и приказана је табелом 65. Болдиране вредности указују на значајно чешће навике конзумације алкохола код испитаника оперисаних тим операцијама.

Табела 65. Конзумација алкохола и подтип ларингектомије

Операција		Алкохол		Укупно (%)	
		Пије	Не пије		
хордектомија	ендо	Тип I	1	5	6 (0.7%)
		Тип II	2	11	13 (1.5%)
		Тип III	1	31	32 (3.8%)
		Тип IV	3	10	13 (1.5%)
		Тип Va	0	2	2 (0.2%)
		Тип Vb	1	0	1 (0.1%)
	Тип Vc	0	1	1 (0.1%)	
	спољни приступ	12	74	86 (10.2%)	
Епиглотектомија + база езика		3	2	5 (0.6%)	
Епиглотектомија		3	1	4 (0.5%)	
Глотектомија		0	1	1 (0.1%)	
Фронталатерална ларингектомија		10	42	52 (6.2%)	
Хемиларингектомија		22	75	97 (11.5%)	
Супраглотисна ларингектомија		38	44	82 (9.7%)	
Супраглотисна ларингект. + база језика		6	4	10 (1.2%)	
СНР sec. Labayl		3	17	20 (2.4%)	
СНЕР sec. Meyer Piquet		16	39	55 (6.5%)	
Ogura		4	5	9 (1.1%)	
Pearson		9	27	36 (4.3%)	
Pearson + база језика		2	0	2 (0.2%)	
Тотална ларингектомија		73	202	275 (32.6%)	
Фаринголарингектомија		25	17	42 (5.0%)	
<b>Укупно</b>		<b>234</b>	<b>610</b>	<b>844 (100%)</b>	

- Из претходне табеле су посебно узете у обраду операције са значајним уделом пацијената који конзумирају алкохол и разлика између њих и осталих је приказана табелом 66. Постоји статистички висока значајност у конзумацији алкохола код испитаника оперисаних наведеним хируршким захватима,  $\chi^2=56.532$ ,  $p=0.000$ .

Табела 66. Конзумација алкохола испитаника оперисаних различитим типовима ларингектомија

	Пије алкохол	Не пије алкохол	Укупно (%)
Епиглотектомија	3	1	4 (0.5%)
Епиглот. + б. језика	3	2	5 (0.6%)
Супраглотисна лар.	38	44	82 (9.7%)
Супраглотисна + база	6	4	10 (1.2%)
Фаринголарингект.	25	17	42 (5.0%)
Остало	159	542	701 (83.0%)
<b>Укупно</b>	<b>234 (27.7%)</b>	<b>610 (72.3%)</b>	<b>844 (100%)</b>

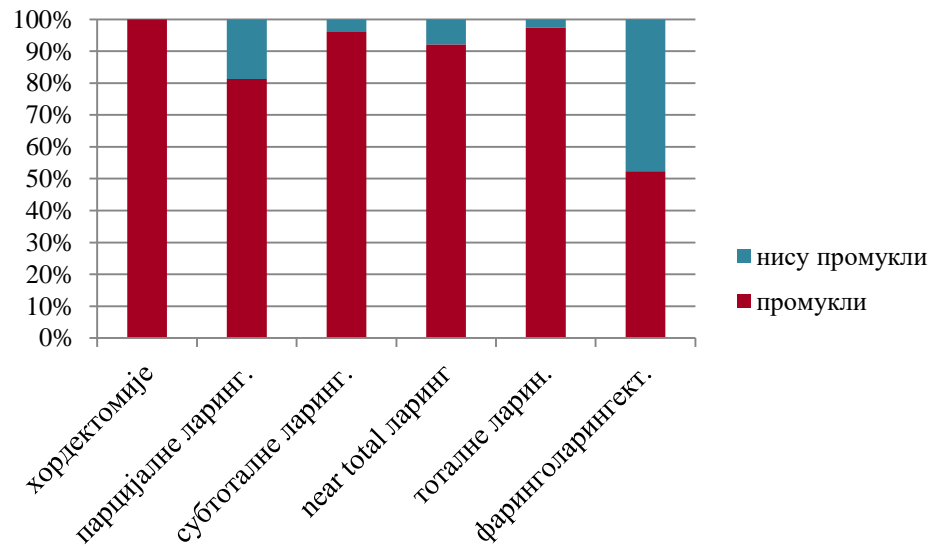
- Разлика у дистрибуцији испитаника различитих степена образовања и примењених типова ларингектомија је статистички без значаја,  $\chi^2=17.261$  и  $p=0.303$  и резултати су приказани наредном табелом.

Табела 67. Степен образовања и типови ларингектомија

	Степен образовања				Укупно
	Нижи	Средњи	Виши	Високи	
Хордектомије	61	76	4	13	154 (18.2%)
Парцијалне ларинг.	117	112	6	16	251 (29.7%)
Субтоталне ларинг.	36	42	0	6	84 (10.0%)
<i>Near total</i> ларинг.	16	18	0	4	38 (4.5%)
Тоталне ларинг.	130	132	5	8	276 (32.7%)
Фаринголларингект.	24	13	1	4	42 (5.0%)
<b>Укупно</b>	<b>384 (45.5%)</b>	<b>393 (46.6%)</b>	<b>16 (1.9%)</b>	<b>51 (6.0%)</b>	<b>844 (100%)</b>

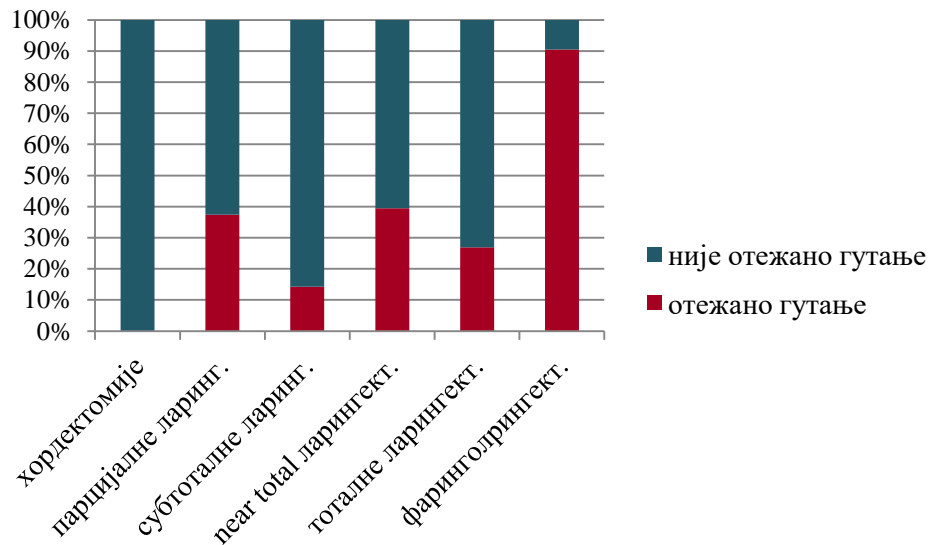
- Присутност тегобе промуклости испитаника и примењени тип ларингектомије показују значајну статистичку разлику и приказани су графиконом 47.  $\chi^2=134.284$ ,  $p=0.000$ .

Графикон 47. Присутност тегобе промуклости испитаника и примењена ларингектомија



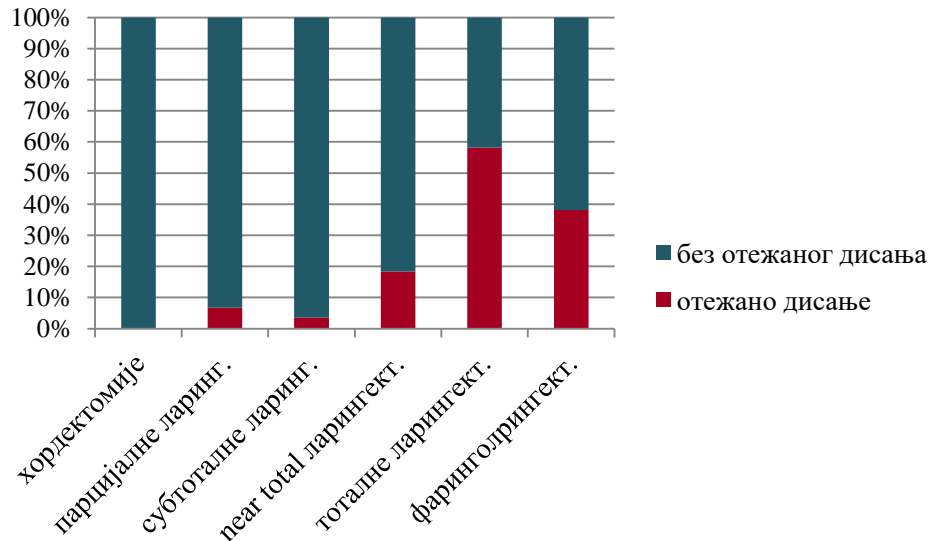
- Присутност тегобе отежаног гутања испитаника и примењени тип ларингектомије показују значајну статистичку разлику и приказани су наредним графиконом.  $\chi^2=164.164$ ,  $p=0.000$ .

Графикон 48. Присутност тегобе отежаног гутања испитаника и примењена ларингектомија



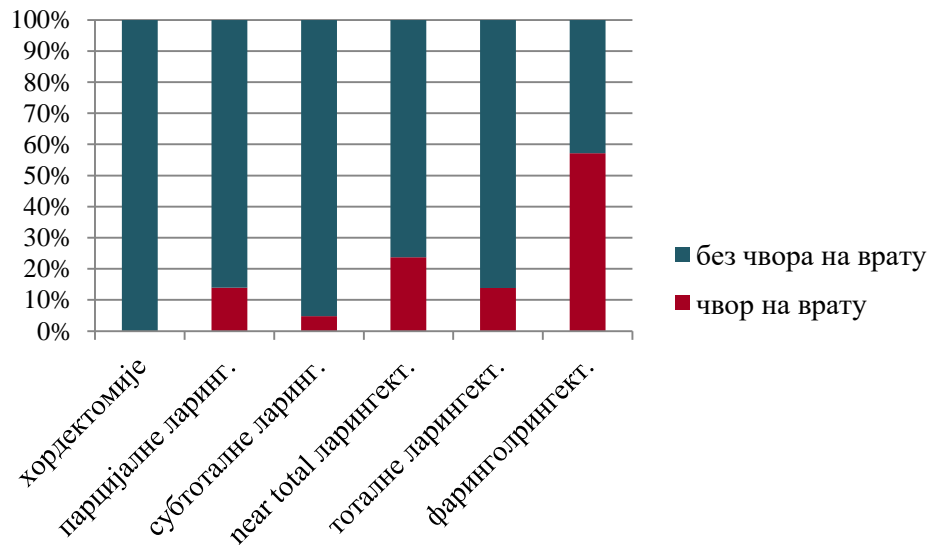
- Присутност тегобе отежаног дисања испитаника и примењени тип ларингектомије показују значајну статистичку разлику и приказани су наредним графиконом.  $\chi^2=289.638$ ,  $p=0.000$ .

Графикон 49. Присутност тегобе отежаног дисања испитаника и примењена ларингектомија



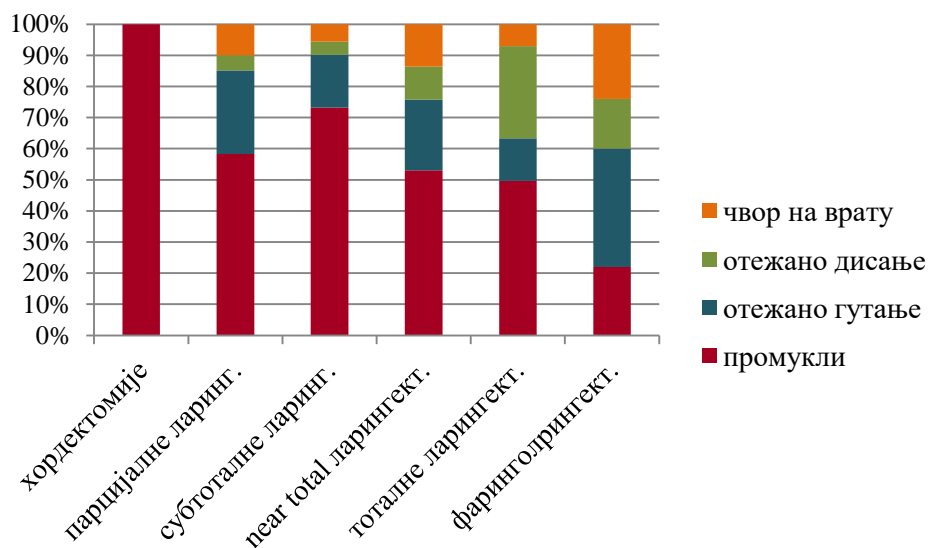
- Присутност тегобе чвор на врату испитаника и примењени тип ларингектомије показују значајну статистичку разлику у инциденцији међу испитаницима и приказани су графиконом 50.  $\chi^2=104.382$  и  $p=0.000$ .

Графикон 50. Присутност тегобе чвор на врату испитаника и примењена ларингектомија



- Разлика у учесталости посматраних тегоба испитаника код примењених различитих ларингектомија показује високу статистички значајну разлику у учесталости,  $p=0.000$ ,  $\chi^2=319.336$ , и приказана је на следећем графикону.

Графикон 51. Учесталост тегоба и ларингектомија



- Анализа латерализације ларингектомије у укупном броју и у односу на пол је приказана наредном табелом. Не постоји значајност ни у једној испитиваној ларингектомији по питању латерализације према полу.



Табела 68. Латерализација ларингектомије

		деснострана	левострана	билатерална	Укупно
<b>Хордектомија</b>	Мушки пол	70	55	11	136 (88.3%)
	Женски пол	5	12	1	18 (11.7%)
	Укупно	75 (48.7%)	67 (43.5%)	12 (7.8%)	154 (100%)
	р	0.1067			
<b>Хемиларингектомија</b>	Мушки пол	47	46		93 (95.9%)
	Женски пол	1	3		4 (4.1%)
	Укупно	48 (49.5%)	49 (50.5%)		97 (100.0%)
	р	0.6244			
<b>Фронталатерална ларингектомија</b>	Мушки пол	21	24		45 (86.5%)
	Женски пол	6	1		7 (13.5%)
	Укупно	27 (51.9%)	25 (48.1%)		52 (100.0%)
	р	0.1293			

- Примарна локализација тумора и тип начињене ларингектомије је приказан у следећој табели.

Табела 69. Примарна локализација тумора и тип ларингектомије

Примарна локализација	Хордект	Парцијал	Субтот.	<i>Near tot.</i>	Тотал	ФЛ	Укупно
Глотис	154	150	72	23	208	0	607 (71.9%)
Супраглотис	0	101	12	15	61	42	231 (27.4%)
Субглотис	0	0	0	0	6	0	6 (0.7%)
Укупно	154 (18.2%)	251 (29.7%)	84 (10.0%)	38 (4.5%)	275 (32.6%)	42 (5.0%)	844 (100.0%)

- Дистрибуција испитаника по Т категорији и типу начињене ларингектомије је представљена следећом табелом.

Табела 70. Т категорија и ларингектомија

	Tis	T1a	T1b	T1	T2	T3	T4a	Укупно
Хордектомије	5	140	8	0	1*	0	0	154
Парцијал. ларинг.	0	70	11	44	101	15	10*	251
Субтотал. ларинг.	0	1*	14	0	52	9	8	84
<i>Near total</i> ларинг.	0	0	0	0	0	30	8	38
Тоталне ларинг.	0	0	0	0	3*	159	113	275
Фаринголарингект.	0	0	0	0	0	19	23	42
<b>Укупно</b>	5	211	33	44	157	232	162	844

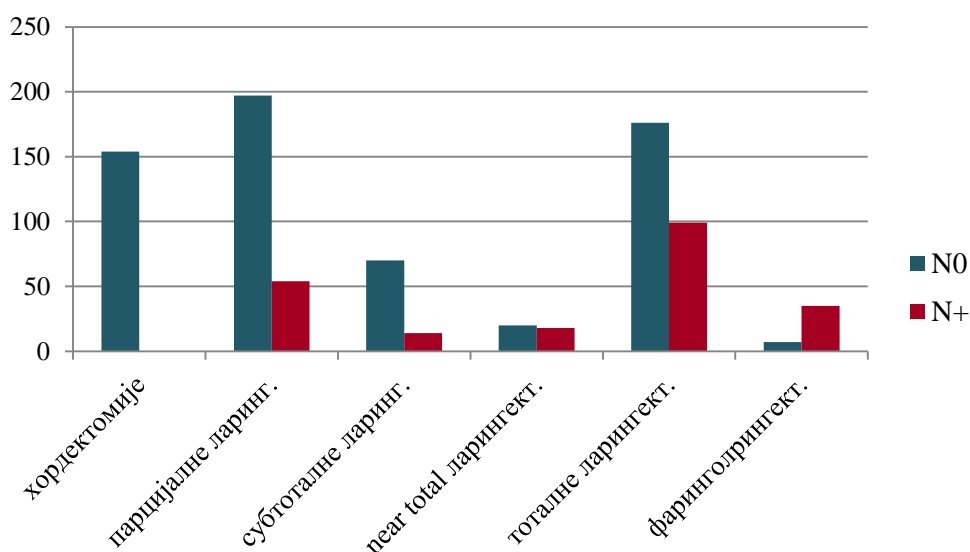
Напомена: 1 Испитаник са T1a коме је начињена Субтотална л. је испитаник коме је начињена ларингектомија sec. Mayer Piquet због сумње на ширење процеса преко предње комисуре на другу гласницу, петиолус и ка субглотису. Један испитаник са T2 карциномом коме је урађена хордектомија је начињена хордектомија спољним приступом и ту. процес се поред гласнице проширио ка субглотису па је категорисан као T2. Три пацијента са T2 којима је начињена тотална ларингектомија у испитаници који су имали: први, коморбидитетна стања и лошу плућну функцију, други је имао туморски процес глотис субглотис, трећи процес који је захватио интераритеноидни предео. Десет пацијената са T4a којима је начињена парцијална ларингектомија су пацијенти који су имали проширен ту процес на базу језика па им је поред ларингектомије начињена и ресекција базе језика, тј. проширена супраглотисна ларингектомија.

- Дистрибуција испитаника по N категорији и типу начињене ларингектомије је представљена следећом табелом и графиконом.

Табела 71. N категорија и ларингектомија

	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Укупно
Хордектомије	154	0	0	0	0	0	154
Парцијал. ларинг.	197	14	5	14	18	3	251
Субтотал. ларинг.	70	5	1	3	5	0	84
<i>Near total</i> ларинг.	20	3	1	11	3	0	38
Тоталне ларинг.	176	43	2	23	28	3	275
Фаринголарингект.	7	9	5	8	8	5	42
<b>Укупно</b>	624	74	14	59	62	11	844

Графикон 52. Статус врата (N0/N+) и ларингектомија



- Анализом G категорије тумора и типа начињене ларингектомије није утврђена статистичка значајност,  $\chi^2=15.438$ ,  $p=0.116$ .

Табела 72. G категорија и ларингектомија

	G категорија			Укупно
	G1	G2	G3	
Хордектомије	113	33	8	154
Парцијал. ларинг.	185	52	14	251
Субтотал. ларинг.	57	22	5	84
Near total ларинг.	30	6	2	38
Тоталне ларинг.	211	50	14	275
Фаринголарингект.	23	12	7	42
<b>Укупно</b>	<b>619</b>	<b>175</b>	<b>50</b>	<b>844</b>

## 4.1.5.2. Дисекције врата

- Приказ начињених дисекција врата је дат у наредној табели.

Табела 73. Учесталост дисекција врата

Дисекција врата	N	%
Да	479	56.8
Не	365	43.2
<b>Укупно</b>	<b>844</b>	<b>100</b>

- Приказ начињених типова дисекције врат је дат у следећој табели.

Табела 74. Тип дисекције врата

Дисекције врата		N	%
<b>Селективне дисекције</b>	Селективна дисекција левострана	25	5.2
	Селективна дисекција деснострани	39	8.1
	Селективна дисекција обострана	336	70.1
<b>Модификоване радикалне дисекције</b>	Модификована радикална тип III лево	6	1.3
	Модификована радикална тип III десно	3	0.6
	Модификована радикална тип III десно II лево	2	0.4
	Модификована радикална тип III десно III лево	6	1.3
	Модификована радикална тип II десно II лево	1	0.2
	Модификована радикална тип II десно III лево	1	0.2
	Модификована радикална тип I десно I лево	1	0.2
<b>Радикалне дисекције</b>	Радикална деснострани	4	0.8
	Радикална левострана	1	0.2
<b>Комбиноване дисекције</b>	Радикална левострана, модификована радикална тип III десно	3	0.6
	Селективна деснострани, модификована радикална тип II лево	2	0.4
	Селективна деснострани, модификована радикална тип III лево	7	1.5
	Селективна левострана, модификована радикална тип I десно	1	0.2
	Селективна левострана, модификована радикална тип II десно	3	0.6
	Селективна левострана, модификована радикална тип III десно	9	1.9
	Селективна деснострани, радикална левострана	5	1.0
	Селективна левострана, радикална деснострани	24	5.0
<b>Укупно</b>	<b>479</b>	<b>100</b>	

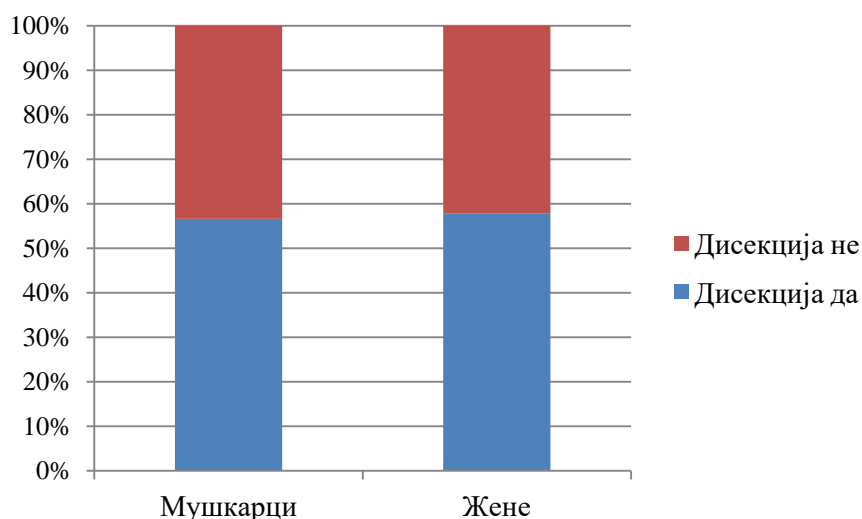
- У циљу даље обраде и прегледнијег приказа података извршено је груписање дисекција врата у четири групе које ће тако бити у наставку студије анализирани. Приказ дисекција врата и стране дисекције је дат у следећој табели.

Табела 75. Типови дисекција и латерализација

Тип дисекције	Страна дисекције	N	%
Селективна	деснострана	39	9.8
	левострана	25	6.2
	билатерална	336	84.0
	<b>Укупно</b>	<b>400</b>	<b>100</b>
Модификована	деснострана	3	15.0
	левострана	6	30.0
	билатерална	11	55.0
	<b>Укупно</b>	<b>20</b>	<b>100</b>
Радикална	деснострана	4	80
	левострана	1	20
	<b>Укупно</b>	<b>5</b>	<b>100</b>
Комбинована	<b>Укупно</b>	<b>54</b>	<b>100</b>
<b>Укупно</b>		<b>479</b>	

- Анализом начињене дисекције врата међу испитаницима различитог пола није нађена статистички значајна разлика,  $\chi^2= 0.009$  и  $p=0.9244$ .

Графикон 53. Дисекција врата међу половима



- Анализом дисекције врата и старости испитаника није нађена статистички значајна разлика.

Табела 76. Дисекција врата и старост испитаника

Дисекција врата	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.	t	p
Да	479	60.3779	8.7631	37	85	0.561	0.575
Не	365	60.7205	8.8295	38	88		
<b>Укупно</b>	<b>844</b>	<b>60.5261</b>	<b>8.7883</b>	<b>37</b>	<b>88</b>		

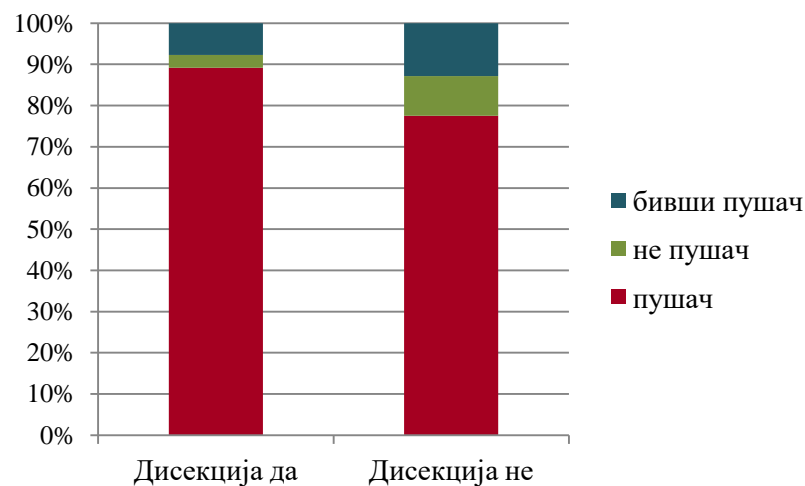
- Анализом типа начињене дисекције врата и старости испитаника није нађена статистички значајна разлика.

Табела 77. Тип дисекције врата и старост испитаника

Дисекција врата	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.	F	p
Селективна	400	60.5525	8.8387	37	85	0.713	0.545
Модификована	20	57.7000	8.8977	45	74		
Радикална	5	61.0000	6.2048	53	68		
Комбинована	54	60.0185	8.3700	39	79		
<b>Укупно</b>	479	60.3779	8.7631	37	85		

- Постоји висока статистичка значајност у дистрибуцији испитаника којима је урађена дисекција врата по обележју пушење дувана,  $\chi^2 = 23.425$ ,  $p = 0.000$ . У групи испитаника којима је урађена дисекција врата је значајно више пушача у односу на групу којима није урађена дисекција где је значајно више непушача и бивших пушача.

Графикон 54. Дисекција врата и пушење



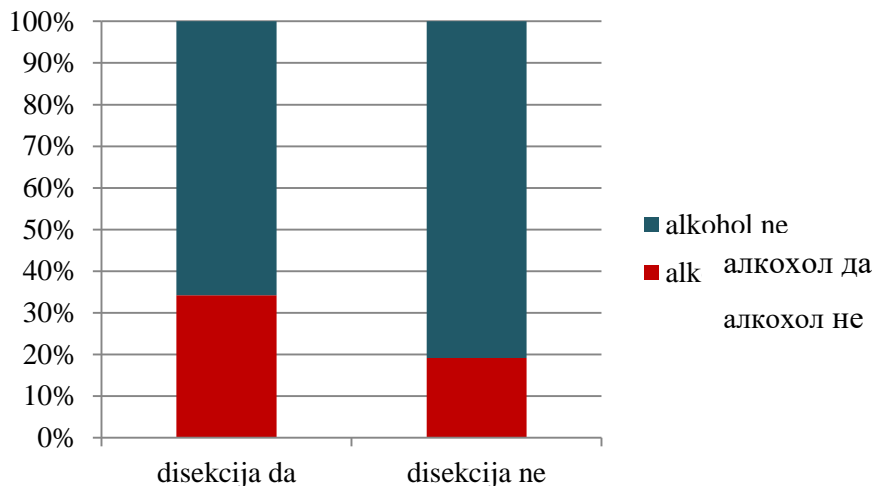
- Не постоји статистичка значајност у дужини пушачког стажа као и у броју попушених цигарета дневно међу групама испитаника по питању типа начињене дисекције врата.

Табела 78. Пушачке навике и дисекција врата

Пушачке навике	Тип дисекције врата	N	$\bar{X}$	F	p
Дужина пушачког стажа	Селективна	385	34.031	0.506	0.678
	Модификована	20	33.600		
	Радикална	5	34.000		
	Комбинована	54	32.222		
Број попушених цигарета	Селективна	385	28.922	1.642	0.179
	Модификована	20	33.500		
	Радикална	5	22.000		
	Комбинована	54	27.963		

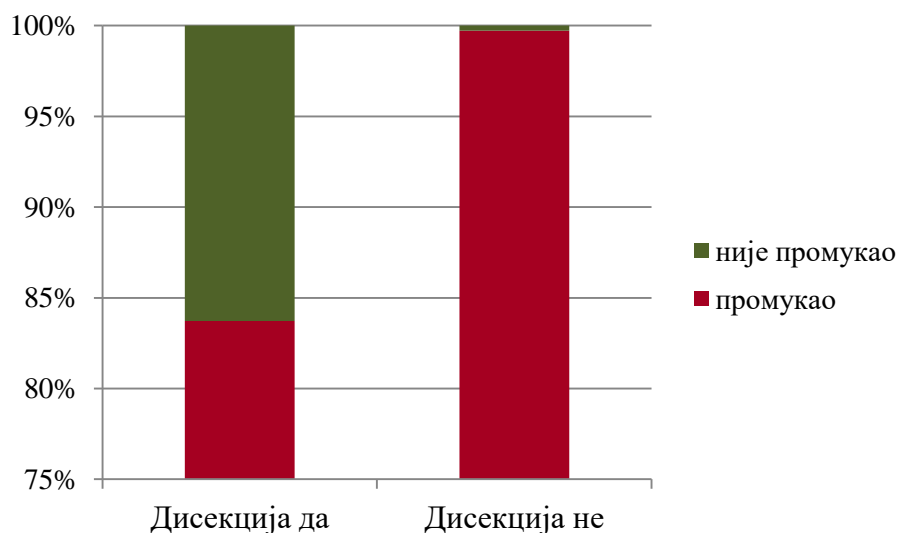
- Анализа конзумације алкохола и начињене дисекције врата показује статистички високу значајност,  $\chi^2=22.701$ ,  $p=0.000$ . Испитаници којима је урађена дисекција врата значајно више конзумирају алкохол.

Графикон 55. Конзумација алкохола и дисекција врата



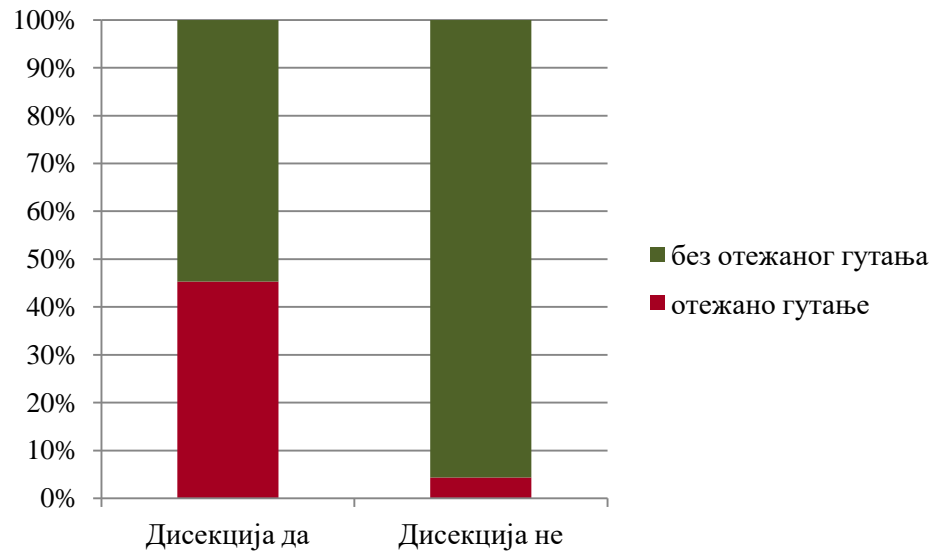
- Присуство промук: Дисекција да Дисекција не на дисекција врата се статистички значајно разликује у односу на присуство промуклости код испитаника код којих није начињена дисекција врата.  $\chi^2=60.711$ ,  $p=0.000$ .

Графикон 56. Присуство тегобе промуклости и дисекције врата међу испитаницима



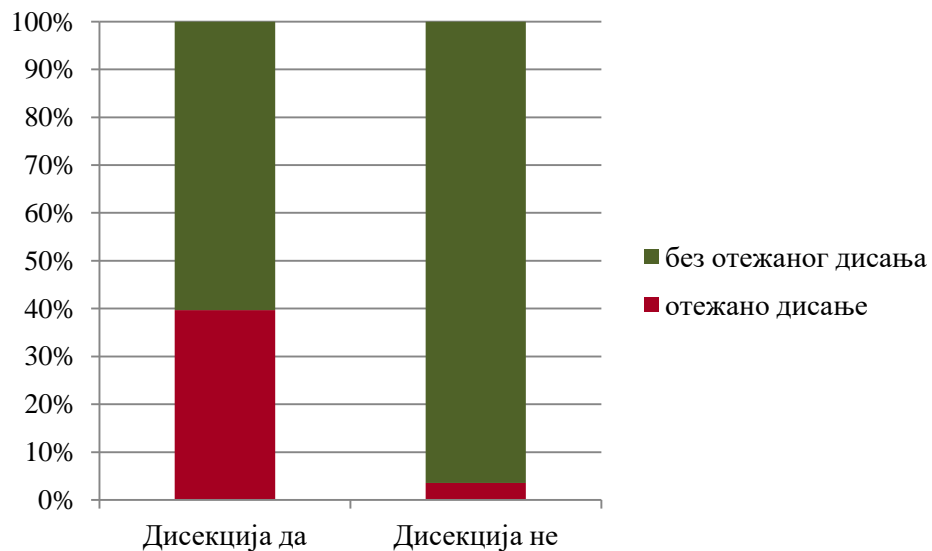
- Присуство тегобе отежаног гутања код испитаника којима је рађена дисекција врата се статистички значајно разликује у односу на присуство отежаног гутања код испитаника код којих није начињена дисекција врата.  $\chi^2=171.51$ ,  $p=0.000$ .

Графикон 57. Присуство тегобе отежаног гутања и дисекције врата међу испитаницима



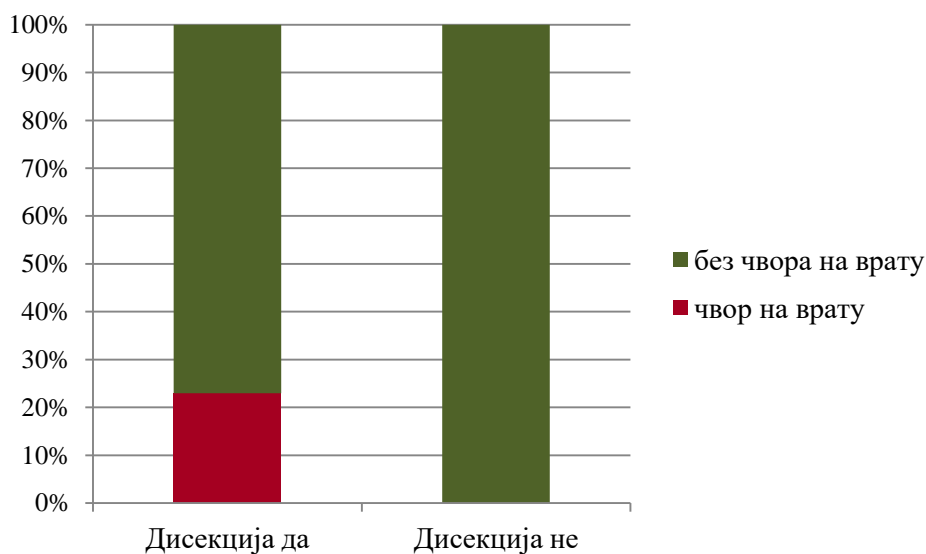
- Присуство тегобе отежаног дисања код испитаника којима је рађена дисекција врата се статистички значајно разликује у односу на присуство отежаног дисања код испитаника код којих није начињена дисекција врата.  $\chi^2=145.85$ ,  $p=0.000$ .

Графикон 58. Присуство тегобе отежаног дисања и дисекције врата међу испитаницима



- Присуство чвора на врату код испитаника којима је рађена дисекција врата се статистички значајно разликује у односу на присуство чвора на врату код испитаника код којих није начињена дисекција врата.  $\chi^2=94.367$ ,  $p=0.000$ .

Графикон 59. Присуство чвора на врату и дисекције врата међу испитаницима

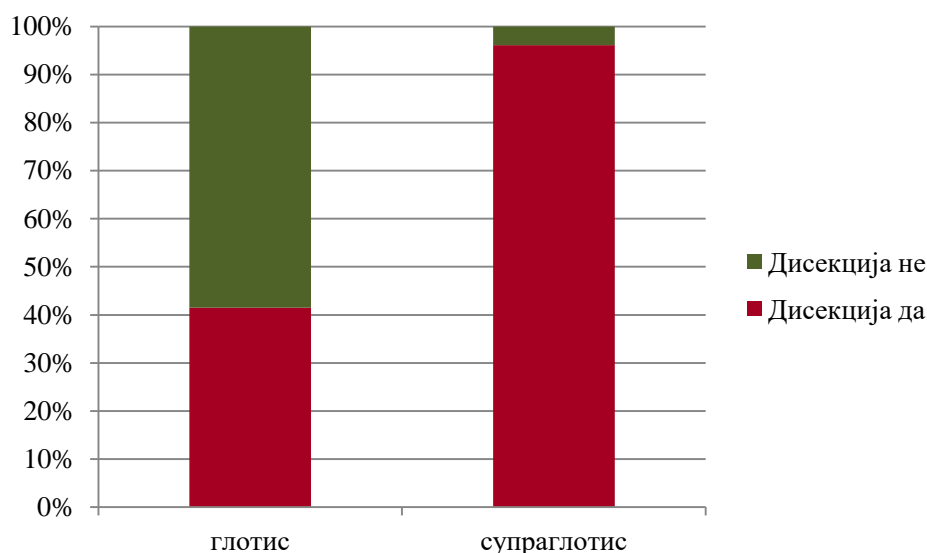


- Анализом учесталости дисекција врата у односу на примарну локализацију тумора утврђена је висока статистичка значајност,  $\chi^2=204.877$ ,  $p=0.000$ . Резултати су приказани следећом табелом и графиконом.

Табела 79. Примарна локализација тумора и дисекција врата

Дисекција врата	Глотис	Супраглотис	Субглотис	Укупно
Да	252	222	5	479 (56.8%)
Не	355	9	1	365 (43.2%)
Укупно	607 (71.9%)	231 (27.4%)	6 (0.7%)	844 (100.0%)

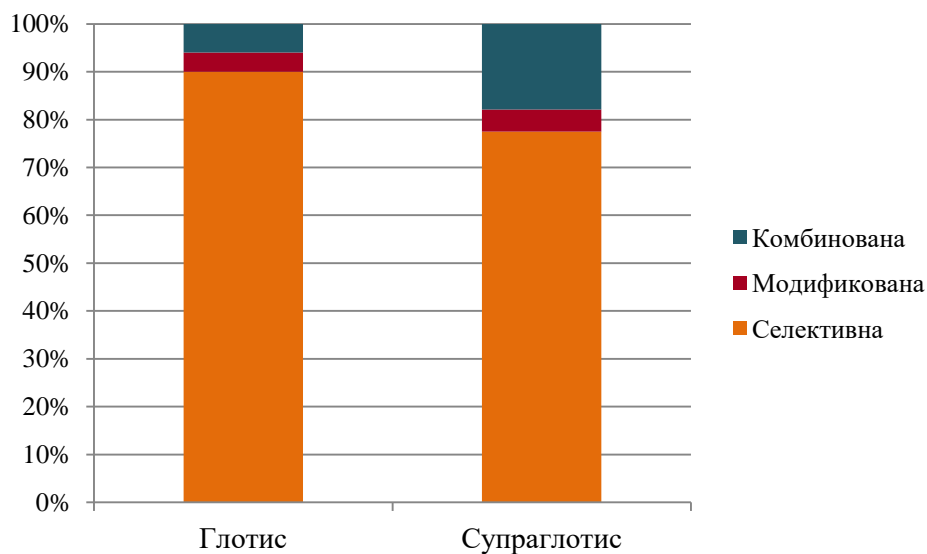
Графикон 60. Примарна локализација тумора и дисекција врата



- Постоји високо значајна разлика по типу дисекције и примарној локализацији тумора,  $\chi^2=16.652$ ,  $p=0.000$ . Код примарно супраглотисних локализација тумора значајно чешће се изводе модификована и комбинована дисекција врата у односу на примарно глотисну локализацију тумора.



Графикон 61. Примарна локализација тумора (глотис/супраглотис) и тип дисекције



- Примарна локализација тумора и тип начињене дисекције врата је приказана следећом табелом.

Табела 80. Примарна локализација тумора и тип дисекције врата

Примарна локализација	Селективна	Модификована	Радикална	Комбинована	Укупно
Глотис	226	10	1	15	252 (52.6%)
Супраглотис	169	10	4	39	222 (46.3%)
Субглотис	5	0	0	0	5 (1.0%)
<b>Укупно</b>	<b>400 (83.5%)</b>	<b>20 (4.2%)</b>	<b>5 (1.0%)</b>	<b>54 (11.3%)</b>	<b>479 (100.0%)</b>

- Дистрибуција испитаника по Т категорији са и без начињене дисекције врата је приказана следећом табелом.

Табела 81. Т категорија и дисекција врата

Дисекција	Tis	T1a	T1b	T1	T2	T3	T4a	Укупно
Да	0	5	2	40	56	221	155	479
Не	5	206	31	4	101	11	7	365
Укупно	5	211	33	44	157	232	162	844

- Анализом дистрибуције испитаника по Т категорији тумора и типу начињене дисекције врата није нађена статистички значајна разлика,  $\chi^2=12.666$ ,  $p=0.6281$ . Резултати су приказани следећом табелом.

Табела 82. Т категорија и тип дисекције врата

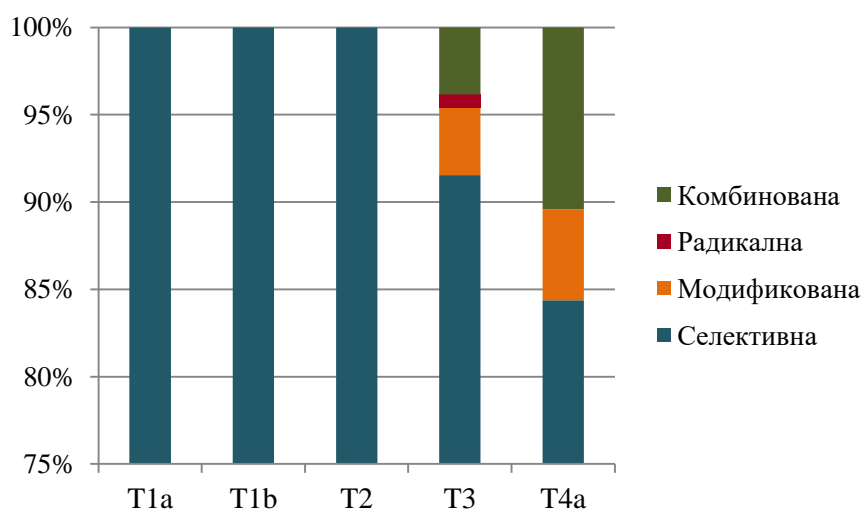
Дисекција	T1a	T1b	T1	T2	T3	T4a	Укупно
Селективна	5	2	35	51	187	120	400
Модификована	0	0	3	0	8	9	20
Радикална	0	0	0	0	3	2	5
Комбинована	0	0	2	5	23	24	54
Укупно	5	2	40	56	221	155	479

- Не постоји статистички значајна разлика у дистрибуцији испитаника по Т категорији глотисних карцинома и начињеном типу дисекције врата,  $\chi^2=8.738$ ,  $p=0.7251$ . Т категорија не одређује тип дисекције врата.

Табела 83. Т категорија глотиса и тип дисекције врата

Дисекција	T1a	T1b	T2	T3	T4a	Укупно
Селективна	5	2	19	119	81	226
Модификована	0	0	0	5	5	10
Радикална	0	0	0	1	0	1
Комбинована	0	0	0	5	10	15
Укупно	5	2	19	130	96	252

Графикон 62. Т категорија глотиса и тип дисекције врата

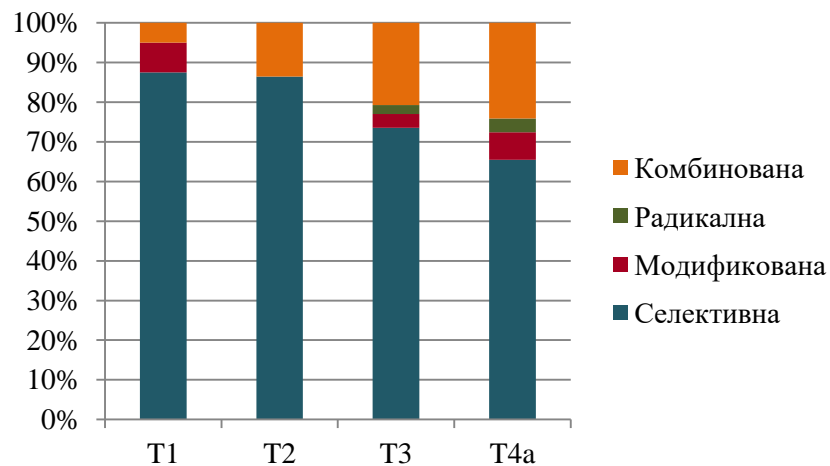


- Не постоји статистички значајна разлика у дистрибуцији испитаника по Т категорији супраглотисних карцинома и начињеног типа дисекције врата,  $\chi^2=13.779$ ,  $p=0.1304$ . Т категорија не одређује тип дисекције врата.

Табела 84. Т категорија супраглотиса и дисекција врата

Дисекција	T1	T2	T3	T4a	Укупно
Селективна	35	32	64	38	169
Модификована	3	0	3	4	10
Радикална	0	0	2	2	4
Комбинована	2	5	18	14	39
Укупно	40	37	87	58	222

Графикон 63. Т категорија супраглотиса и тип дисекције врата



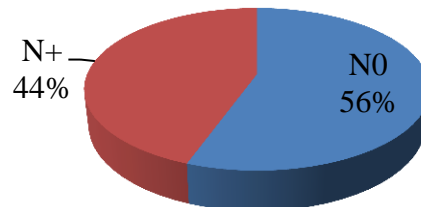
- Приказ Т категорија субглотисних карцинома и типа дисекције врата је дат у следећој табели.

Табела 85. Т категорија субглотисних карцинома и тип дисекције врата

	T3	T4a	Укупно
Селективна дисекција	4	1	5
Укупно	4	1	5

- Приказ начињене дисекције врата у односу на статус врата (N0/N+) је дат следећим графиконом.

Графикон 64. Статус врата (N0/N+) и дисекција врата



- Дистрибуција N категорије међу испитаницима са и без начињене дисекције врата је приказана следећом табелом.

Табела 86. N категорија и дисекција врата

Дисекција	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Укупно
Да	266	68	14	58	62	11	479 (56.8%)
Не	358	6*	0	1*	0	0	365 (43.2%)
Укупно	624 (73.9%)	74 (8.8%)	14 (1.7%)	59 (7.0%)	62 (7.3%)	11 (1.3%)	844 (100.0%)

Напомена: постоји 6 пацијената који имају N1 категорију и 1 који има N2b категорију а није им урађена дисекција врата. То су пацијенти којима су позитивни преларингеални лимфни чворови и они као такви не спадају у групу којима је урађена дисекција а имају позитиван врат.

- Приказ дистрибуције испитаника са N+ статусом врата и типу начињене дисекције врата је дат у следећој табели.

Табела 87. N+ статус врата и тип дисекције врата

Дисекција	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Укупно
Селективна	58	8	33	40	0	400
Модификована	2	0	7	8	2	20
Радикална	1	1	1	0	0	5
Комбинована	7	5	17	14	9	54
Укупно	68	14	58	62	11	479

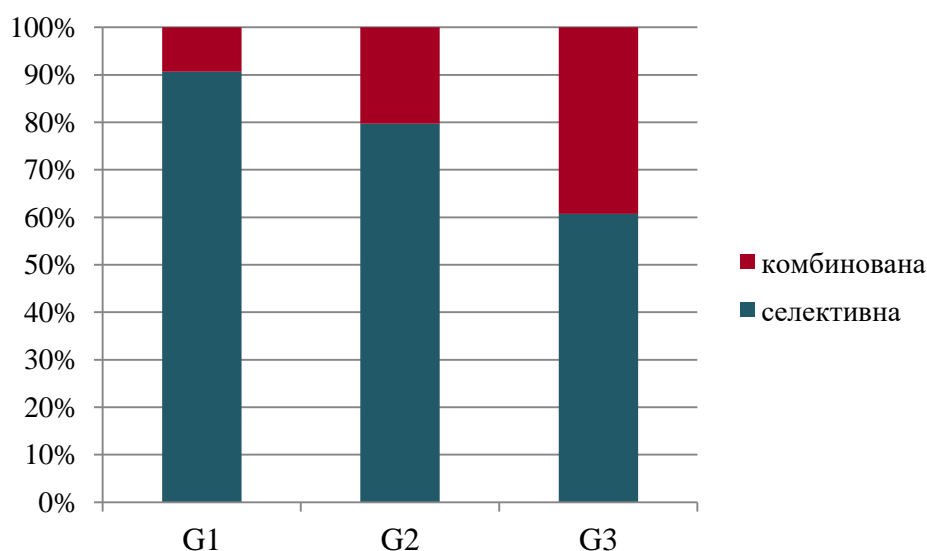
- Анализом разлике G категорије испитаника у односу на дисекцију врата није нађена статистички значајна разлика,  $\chi^2=2.260$ ,  $p=0.323$ .

Табела 88. G категорија и дисекција врата

Дисекција	G категорија			Укупно
	G1	G2	G3	
Дисекција да	344	102	33	479
Дисекција не	275	73	17	365
Укупно	619	175	50	844

- Анализом испитаника којима је начињена билатерална дисекција врата по G категорији и типу дисекције нађена је висока статистичка значајност. Са порастом G категорије удео комбинованих дисекција расте.  $\chi^2=22.773$ ,  $p=0.000$ .

Графикон 65. G категорија и тип билатералних дисекција врата



- Анализом дистрибуције испитаника по типу начињене дисекције врата и типу ларингектомије, нађена је висока статистичка значајност,  $\chi^2=60.684$ ,  $p=0.000$ .

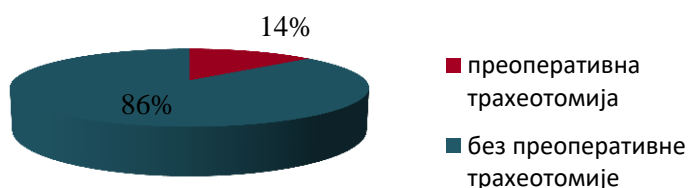
Табела 89. Дисекција врата и ларингектомија

Ларингектомија	Дисекција врата				Укупно
	Селективна	Модификована	Радикална	Комбинована	
Парцијалне л.	92	3	0	11	106 (22.1%)
Субтоталне л.	30	0	0	2	32 (6.7%)
<i>Near total</i> л.	31	4	0	3	38 (7.9%)
Тоталне л.	227	10	2	22	261 (54.5%)
Фаринголаринг.	20	3	3	16	42 (8.8%)
Укупно	400 (83.5%)	20 (4.2%)	5 (1.0%)	54 (11.3%)	479 (100.0%)

## 4.1.5.3. Преоперативна трахеотомија

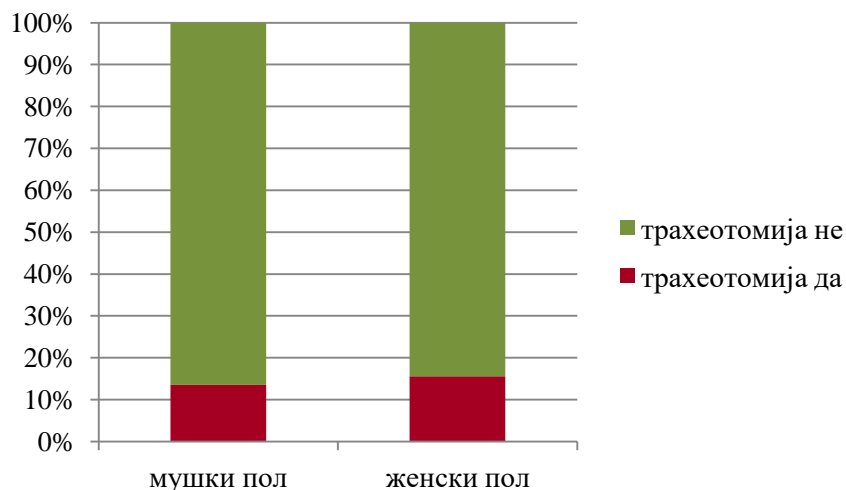
- Преоперативна трахеотомија је начињена код 116 испитаника (39.3%).

Графикон 66. Преоперативна трахеотомија



- Анализом разлике начињене преоперативне трахеотомије код испитаника у односу на пол није нађена статистичка,  $\chi^2=0.134$ ,  $p=0.714$ . Резултати су графички приказани следећим графиконом.

Графикон 67. Преоперативна трахеотомија међу половима



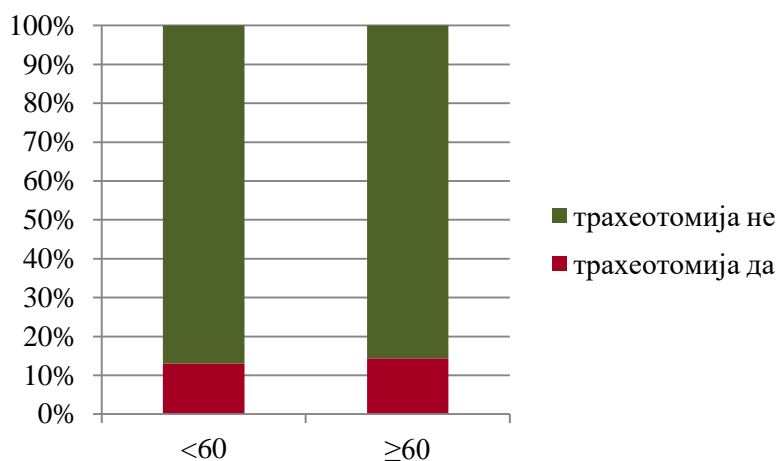
- Анализом претходно начињене трахеотомије у односу на старост испитаника није утврђена статистичка значајност,  $t=-0.295$ ,  $p=0.7678$ .

Табела 90. Преоперативна трахеотомија и старост испитаника

Преоперативна трахеотомија	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.	t	p
Да	116	60.7500	8.5617	37	78	-0.295	0.7678
Не	728	60.4904	8.8291	37	88		
Укупно	844	60.5261	8.7883	37	88		

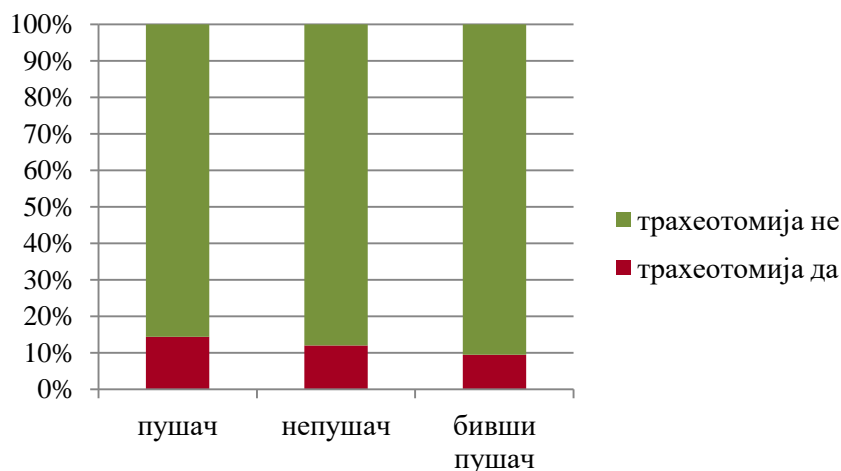
- Анализом испитаника којима је начињена преоперативна трахеотомија и њихове старости, посматрано у две категорије на млађе и старије од 60 година, није нађена статистички значајна разлика,  $\chi^2=0.212$ ,  $p=0.645$ .

Графикон 68. Преоперативна трахеотомија међу групама млађих и старијих од 60 година



- Анализом присуства штетних навика, пушења, међу испитаницима и преоперативне трахеотомије није утврђена значајна статистичка разлика,  $\chi^2=0.162$ ,  $p=0.444$ .

Графикон 69. Преоперативна трахеотомија и пушење



- Не постоји значајна разлика у дужини пушачког стажа међу испитаницима код којих је начињена преоперативна трахеотомија и дужине пушачког стажа испитаника којима није начињена преоперативна трахеотомија. *Напомена: Укупан број се односи на број пушача у студији.*

Табела 91. Преоперативна трахеотомија и дужина пушачког стажа

Преоперативна трахеотомија	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.	t	p
Да	110	33.8364	9.5519	10	60	-0.777	0.437
Не	684	33.0205	10.3260	8	60		
Укупно	794*	33.1335	10.2204	8	60		

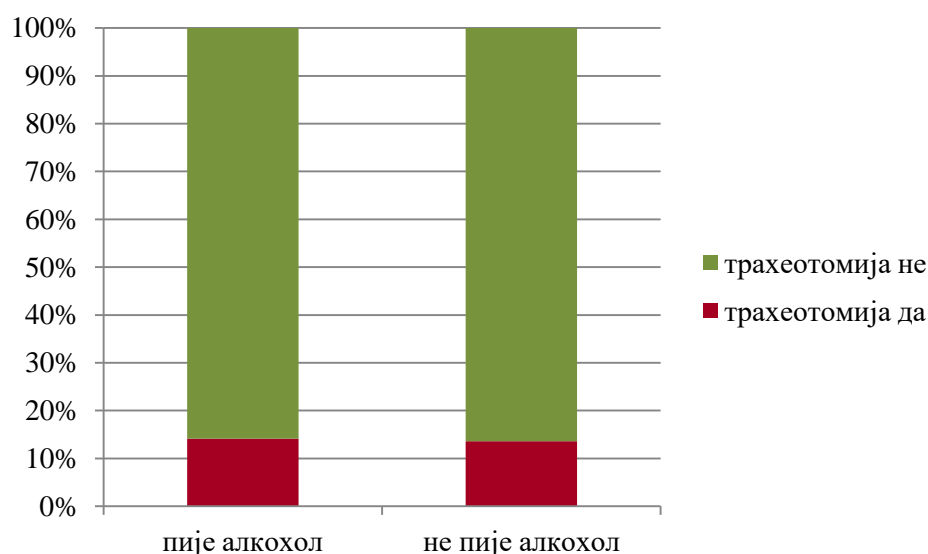
- Постоји статистички високо значајна разлика у броју попушених цигарета дневно међу испитаницима са и без начињене преоперативне трахеотомије. Испитаници којима је начињена преоперативна трахеотомија пуше већи број цигарета дневно од испитаника којима није начињена трахеотомија а спадају у категорију пушача.

Табела 92. Преоперативна трахеотомија и број попушених цигарета дневно

Преоперативна трахеотомија	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.	t	p
Да	110	31.6818	13.5165	10	70	-3.323	0.000
Не	684	27.7632	11.1214	10	90		
Укупно	794	28.306	11.5532	10	90		

- Анализом конзумације алкохола код испитаника са и без начињене преоперативне трахеотомије није нађена статистичка значајност,  $\chi^2=0.006$ ,  $p=0.9397$ .

Графикон 70. Преоперативна трахеотомија и конзумација алкохола

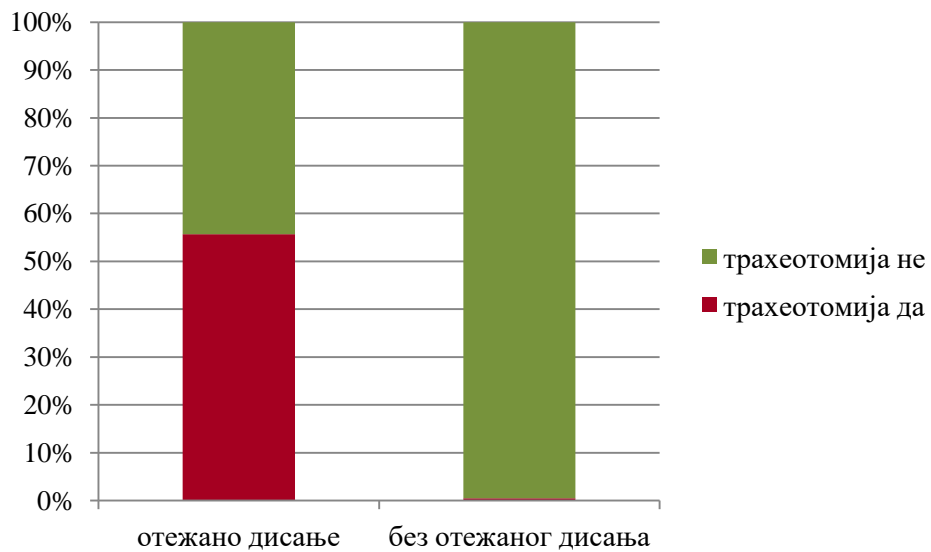


- Анализа тегоба испитаника у односу на преоперативну трахеотомију је приказана следећом табелом.

Табела 93. Тегобе испитаника и преоперативна трахеотомија

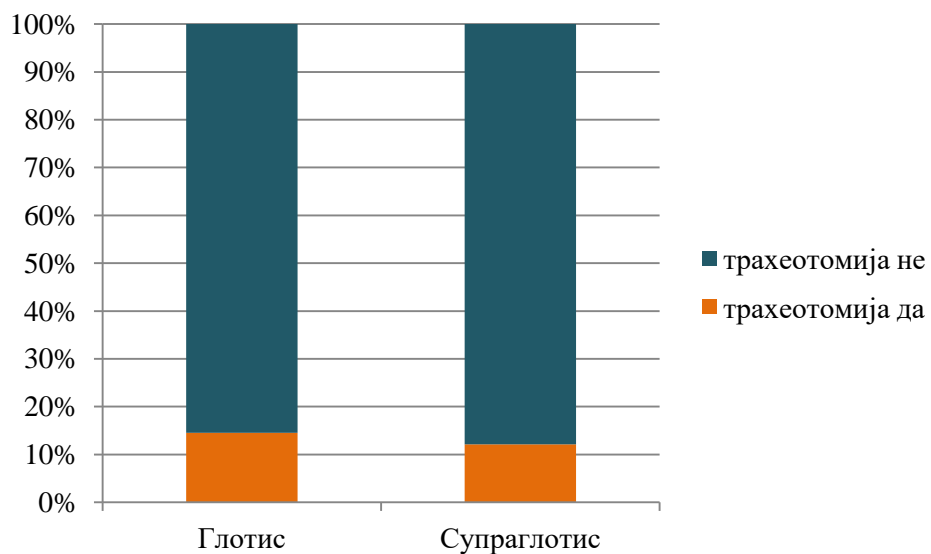
Трахеотомија	Промуклост		Отежано гутање		Отежано дисање		Чвор на врату	
	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не
Да	109	7	27	89	113	3	15	101
Не	656	72	206	522	90	638	95	633
Укупно	765	79	233	611	203	641	110	734
р	0.2491		0.317		<b>0.000</b>		0.909	

Графикон 71. Тегоба отежано дисање и преоперативна трахеотомија



- Анализом примарне локализације тумора и преоперативне трахеотомије није нађена статистички значајна,  $\chi^2=1.760$ ,  $p=0.4148$ .

Графикон 72. Примарна локализација тумора и преоперативна трахеотомија





- Анализом начињене преоперативне трахеотомије и типа начињене ларингектомије доказано је постојање високо значајне статистичке разлике,  $\chi^2=209.572$ ,  $p=0.000$ .

Табела 94. Преоперативна трахеотомија и тип ларингектомије

Трахеотомија	Хорд.	Парц.	Субтот.	<i>Near tot</i>	Тотал	ФЛ	Укупно
Да	0	4	1	1	105	5	116
Не	154	247	83	37	170	37	684
Укупно	154	251	84	38	275	42	844

- Анализом преоперативне трахеотомије и типа дисекције врата није нађена статистичка значајност,  $\chi^2=2.270$ ,  $p=0.5182$ . Напомена: од укупног броја преоперативно трахеотомисаних 116 у следећој табели је приказано 114 испитаника. Два испитаника спадају у оне код којих је урађена трахеотомија а није им урађена дисекција врата.

Табела 95. Преоперативна трахеотомија и тип дисекције врата

Трахеотомија	Селект.	Модифик.	Радикална	Комбин.	Укупно
Да	99	4	0	11	114* (76.2%)
Не	301	16	5	43	365 (23.8%)
Укупно	400 (83.5%)	20 (4.2%)	5 (1.0%)	54 (11.3%)	479(100.0%)

#### 4.1.6. Постхируршки третман

- Код 331/844 (39.22%) болесника је након примарне хируршке терапије индикована зрачна терапија. Код остала 513/844 (60.78%) је примарна хируршка интервенција једини облик лечења.

Табела 96. Индикација зрачне терапије (ТСТ) и њен статус у односу на примарни хируршки третман

	N	Индикована ТСТ	Индикована ТСТ/N0 vrat	Индикована ТСТ/N+	Комплетирана ТСТ
Хордект. спољ. прист.	86	2	2	0	2
Фронталатерална	52	4	2	2	2
Хемиларингектомија	97	6	3	3	6
Супраглотисна	82	43	6	37	33
Супраглот. + б. језика	10	6	1	5	4
Епиглотектомија	4	1	0	1	1
Епиглотект. + б. језика	5	3	0	3	3
<i>СНЕР s. Mayer - Piquet</i>	55	7	3	4	5
<i>СНР s. Labayl</i>	20	8	2	6	5
$\frac{3}{4}$ ларингект. Ogura	9	5	1	4	4
<i>Near total</i>	36	18	2	16	16
<i>Near total</i> + baza	2	2	0	2	0
Тотална ларингектомија	275	184	85	99	141
Фаринголарингектомија	42	42	7	35	33
Укупно	775	331	114	217	255

## 4.1.7. Специфичности ХП налаза

## 4.1.7.1. Број позитивних лимфних чворова врата

- Код 197 испитаника са позитивним ХП налазом у смислу постојања метастазе на врату, је постојао и податак о броју позитивних лимфних чворова у ресекату. Број позитивних лимфних чворова код тих пацијената је приказан следећом табелом.

Табела 97. Број позитивних лимфних чворова

	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.
Позитивни лимфни чворови	197	3.0711	8.9443	1	42

- Анализа утицаја социодемографских карактеристика, локализације, вредности Т и G категорије на број позитивних лимфних чворова је дата следећом табелом.

Табела 98. Број позитивних лимфних чворова код испитаника у односу на социодемографске факторе, локализацију тумора, Т категорију и G категорију

Број позитивних лимфних чворова		N	$\bar{X}$	SD	мин	макс	t	p
Пол	Мушки	176	3.1193	4.1710	1	42	-0.491	0.624
	Женски	21	2.6667	1.8257	1	6		
Старост	<60	101	3.0495	3.2722	1	20	0.078	0.9382
	≥60	96	3.0937	4.6387	1	42		
Пушач	Да	175	3.000	3.9055	1	42	2.706	0.069
	Не	3	8.3333	10.2144	1	20		
	Бивши	19	2.8947	3.0531	1	19		
Алкохол	Да	75	3.8667	3.7859	1	20	-2.218	<b>0.0277</b>
	Не	122	2.5820	4.0428	1	42		
Локализација	Глотис	81	2.8395	4.8230	1	42	0.727	0.4679
	Супраглотис	114	3.2632	3.3128	1	20		
Т	T1	15	2.4000	1.5946	1	7	0.440	0.780
	T1a	2	3.0000	1.4142	2	4		
	T2	24	2.6250	2.1832	1	9		
	T3	84	2.9286	2.9444	1	15		
	T4a	72	3.5278	5.5917	1	42		
G	G1	119	3.1092	4.7600	1	42	1.043	0.354
	G2	54	3.4444	2.6255	1	11		
	G3	24	2.0417	1.3667	1	6		

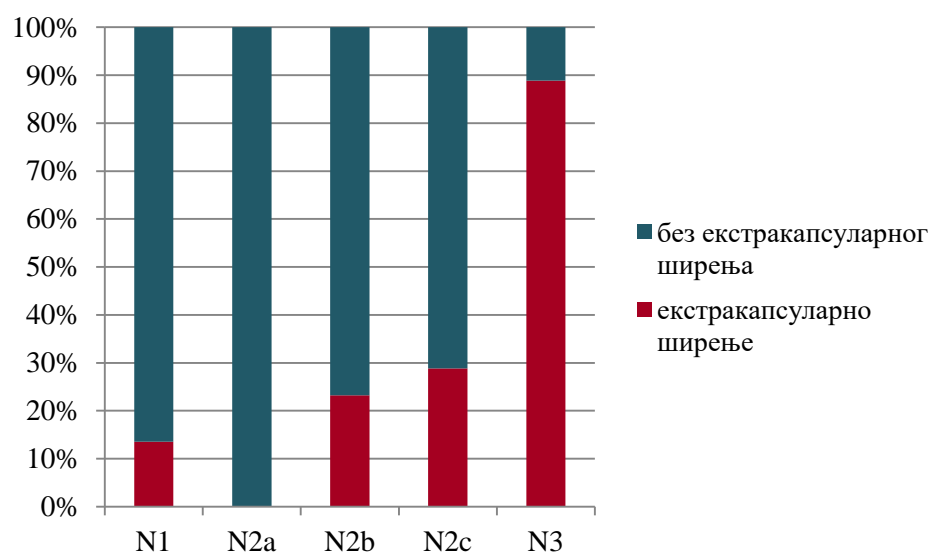
## 4.1.7.2. Екстракапсуларно ширење

- Екстракапсуларно ширење метастатског процеса у лимфном чвору је присутно код 46 испитаника или 23.59% од броја испитаника за који постоји податак N+, или 5.45% од укупног броја испитаника. Карактеристике екстракапсуларног ширења у односу на социодемографске карактеристике су дате у следећој табели.

Табела 99. Екстракапсуларно ширење

		Екстракапсуларно ширење		$\chi^2$	p
		Да	Не		
Пол	М	44	132	1.271	0.260
	Ж	2	17		
Старост	<60	25	72	0.298	0.585
	≥60	21	77		
Пушач	Да	38	137	3.417	0.181
	Не	1	2		
	Бивши	7	10		
Алкохол	Да	25	49	5.994	<b>0.014</b>
	Не	21	100		
Локализација	Глотис	13	67	4.567	0.102
	Супраглотис	32	81		
Т	T1a	0	2	0.856	0.931
	T1	4	10		
	T2	5	18		
	T3	20	64		
	T4a	17	55		
N	N1	8	51	29.186	<b>0.000</b>
	N2a	0	12		
	N2b	13	43		
	N2c	17	42		
	N3	8	1		
G	G1	28	88	0.982	0.612
	G2	14	40		
	G3	4	21		

Графикон 73. Екстракапсуларно ширење у лимфном чвору и N категорија врата



## 4.1.7.3. Периваскуларна/перинеурална инфилтрација

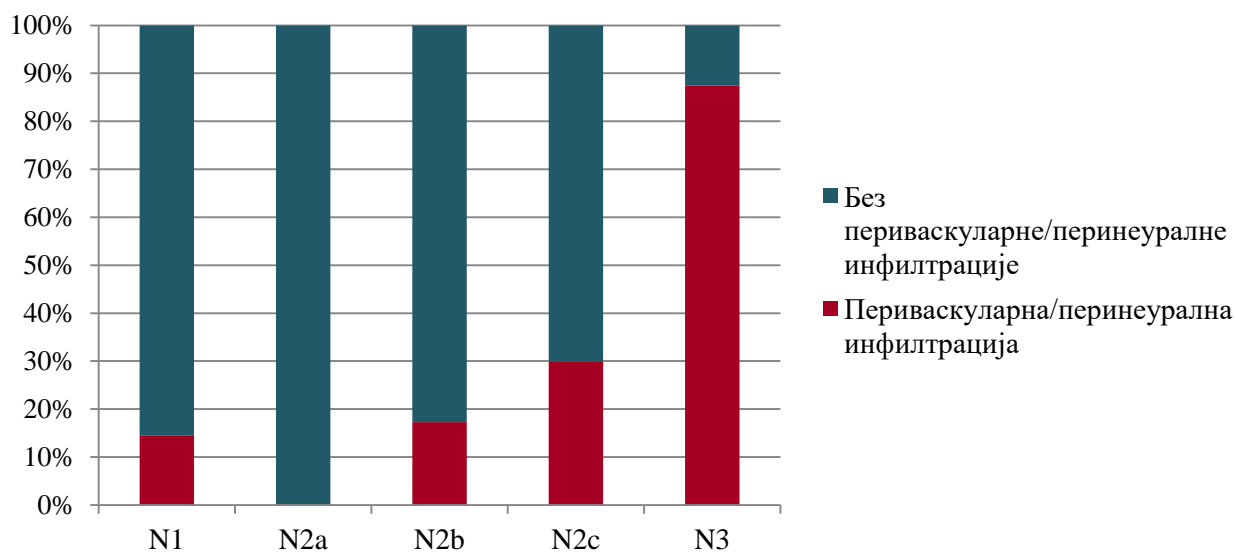
- Периваскуларна/перинеурална инфилтрација у лимфном чвору је присутна код 41 испитаника или 19.43% од броја испитаника за који постоји податак N+, или 4.86% од укупног броја испитаника. Карактеристике периваскуларне/перинеуралне инфилтрација у односу на социодемографске карактеристике су дате у следећој табели.

Табела 100. Периваскуларна/перинеурална инфилтрација

		Периваск./перинеурал.		$\chi^2$	p
		Да	Не		
Пол	М	39	2	1.019	0.313
	Ж	126	17		
Старост	<60	23	79	0.397	0.529
	≥60	18	73		
Пушач	Да	33	131	4.158	0.125
	Не	1	2		
	Бивши	7	10		
Алкохол	Да	24	46	8.314	<b>0.004</b>
	Не	17	97		
Локализација	Глотис	12	64	2.653	0.103
	Супраглотис	29	78		
Т	T1a	0	2	0.703	0.951
	T1	3	10		
	T2	5	15		
	T3	17	62		
	T4a	16	54		

N	N1	8	47	27.606	<b>0.000</b>
	N2a	0	12		
	N2b	9	43		
	N2c	17	40		
	N3	7	1		
G	G1	25	86	1.536	0.464
	G2	13	37		
	G3	3	20		

Графикон 74. Периваскуларна/перинеурална инфилтрација и N категорија врата



#### 4.1.8. Рецидиви ларингеалног карцинома

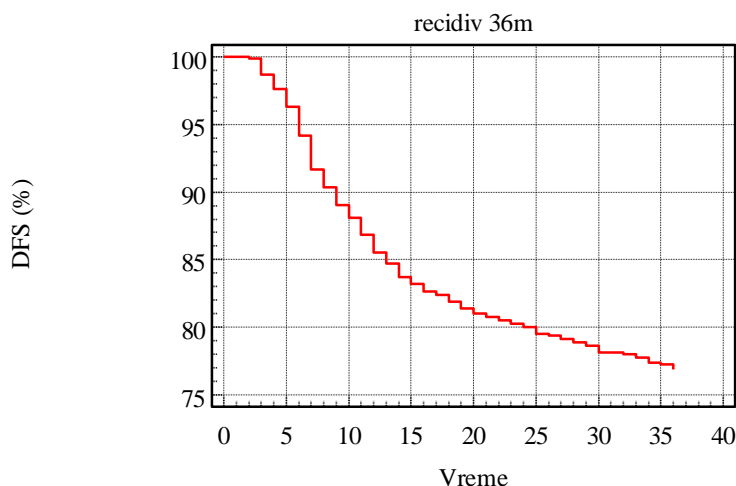
##### 4.1.8.1. Појава рецидива

- Од укупног броја испитаника (844), у посматраном периоду праћења до 36 месеци, рецидив се развио код 191 (22.6%) испитаника. Време до развоја рецидива је приказано у следећој табели. DFS је приказан следећим графиконом.

Табела 101. Време до развоја рецидива

	N	$\bar{X}$	SD	Мин.	Макс.
Време до развоја рецидива	191	12.596	8.2232	3	36

Графикон 75. DFS у 36 месеци праћења

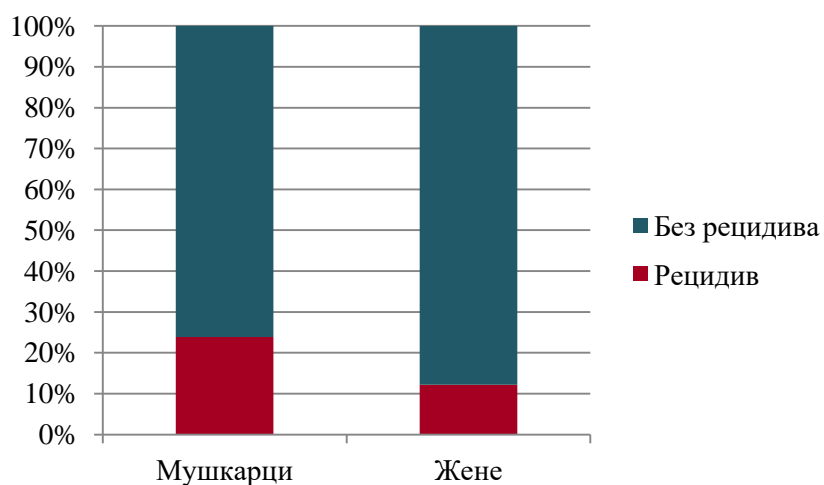


- Анализа појаве рецидива код испитаника у односу на пол, старост, штетне навике и локализацију туморског процеса је приказана следећом табелом.

Табела 102. Појава рецидива у односу на пол, старост, штетне навике и локализацију тумора

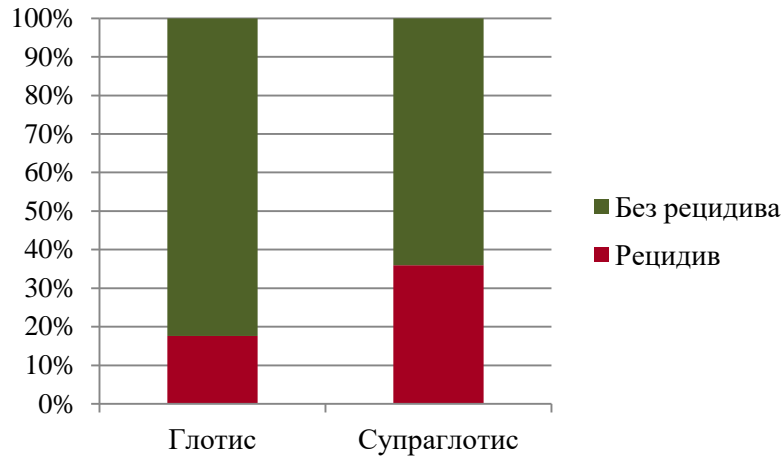
		Појава рецидива		$\chi^2$	p
		Да	Не		
Пол	М	180	574	5.585	<b>0.018</b>
	Ж	11	79		
Старост	<60	92	314	0.004	0.9502
	$\geq 60$	99	339		
Пушач	Да	163	547	1.366	0.505
	Не	8	42		
	Бивши	20	64		
Алкохол	Да	65	169	4.501	<b>0.033</b>
	Не	126	484		
Локализација	Глотис	106	501	32.988	<b>0.000</b>
	Супраглотис	83	148		
	Субглотис	2	4		

Графикон 76. Појава рецидива у односу на пол испитаника



- Анализом појаве рецидива у односу на локализацију тумора утврђена је високо значајна статистичка разлика,  $\chi^2=32.988$ ,  $p=0.000$ . Супраглотисни карциноми дају 35.93% рецидива, а глотисни 17.46%.

Графикон 77. Рецидиви глотисног и супраглотисног ларингеалног карцинома

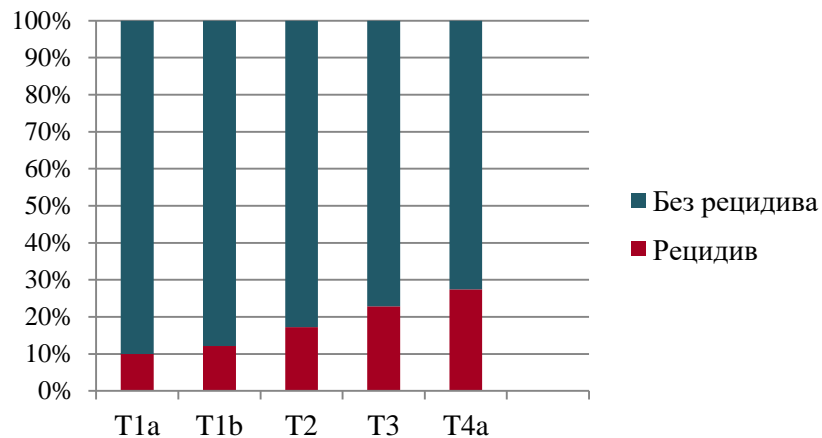


- Како постоји значајна разлика у рецидивима глотисних и супраглотисних карцинома, анализирана је учесталост рецидива у односу на Т категорију по примарној локализацији тумора. Резултати су приказани следећим табелама и графиконом.

Табела 103. Учесталост рецидива у односу на Т категорију глотисних карцинома

		Рецидив да	Рецидив не	$\chi^2$	p
<b>T</b>	Tis	1	4	18.823	0.002
	T1a	21	190		
	T1b	4	29		
	T2	20	96		
	T3	32	108		
	T4a	28	74		
Укупно		106	501		

Графикон 78. Рецидив и Т категорија глотисних карцинома.



Табела 104. Учесталост рецидива у односу на Т категорију супраглотисних карцинома

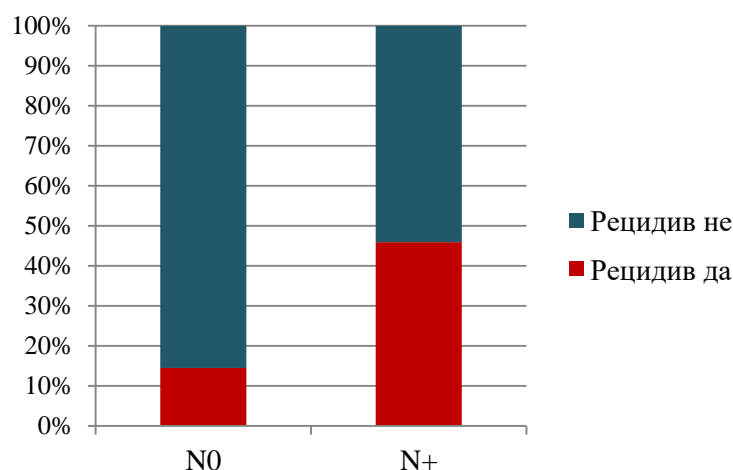
		Рецидив да	Рецидив не	$\chi^2$	р
<b>Т</b>	T1	12	32	4.611	0.203
	T2	13	28		
	T3	31	57		
	T4a	27	31		
Укупно		83	148		

- Анализом појаве рецидива у односу на статус врата утврђено је постојање високо значајне статистичке разлике,  $\chi^2=90.305$ ,  $p=0.000$ . Код N0 врата појава рецидива је у 14.42% а код N+ врата у 45.91%. Резултати су приказани следећом табелом и графиконом.

Табела 105. Појава рецидива у односу на статус врата.

		Рецидив да	Рецидив не	$\chi^2$	р
<b>Статус врата</b>	N0	90	534	90.306	0.000
	N+	101	119		
Укупно		191	653		

Графикон 79. Појава рецидива у односу на статус врата.



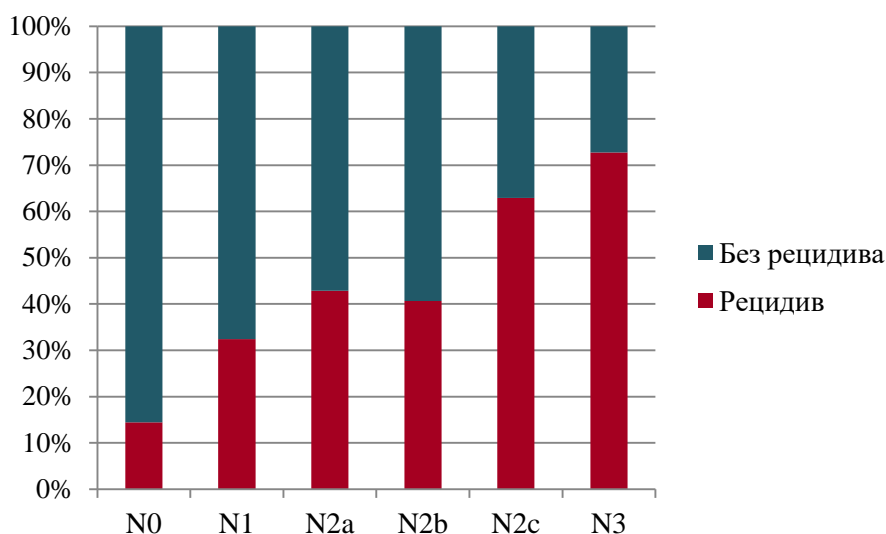
- Анализом појаве рецидива у односу на N категорију утврђена је висока статистичка значајност. Резултати су приказани следећом табелом и графиконом.

Табела 106. Појава рецидива и N категорија

N категорија	Рецидив да	Рецидив не	% рецидива	$\chi^2$	р
N0	90	534	14.42	114.513	0.000
N1	24	50	32.43		
N2a	6	8	42.86		
N2b	24	35	40.67		
N2c	39	23	62.90		
N3	8	3	72.72		
Укупно	191	653	22.63		



Графикон 80. Рецидив и N категорија врата

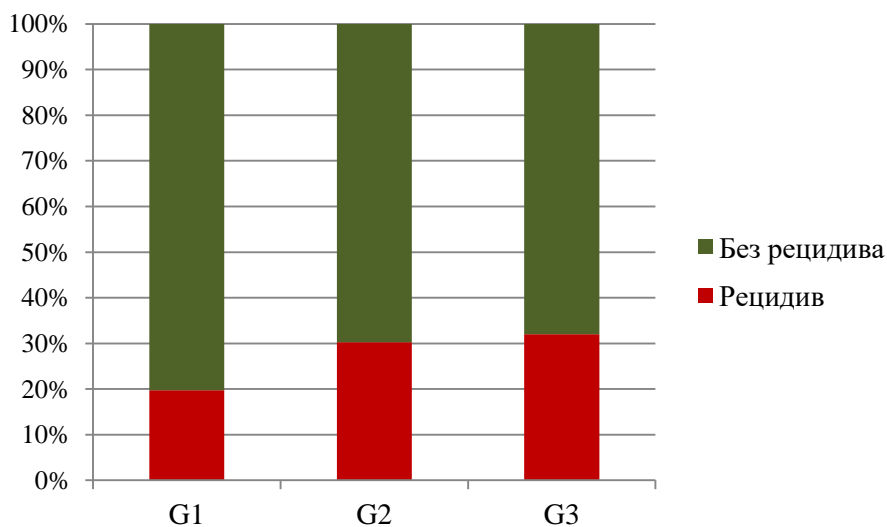


- Анализом појаве рецидива и вредности G категорије тумора утврђена је висока статистичка значајност. Резултати су приказани табеларно и графички.

Табела 107. Рецидив и G категорија

G категорија	Рецидив	Без рецидива	% рецидива	$\chi^2$	p
G1	122	497	19.71	11.381	0.003
G2	53	122	30.28		
G3	16	34	32.00		
Укупно	191	653	22.63		

Графикон 81. Појава рецидива у односу на G категорију тумора

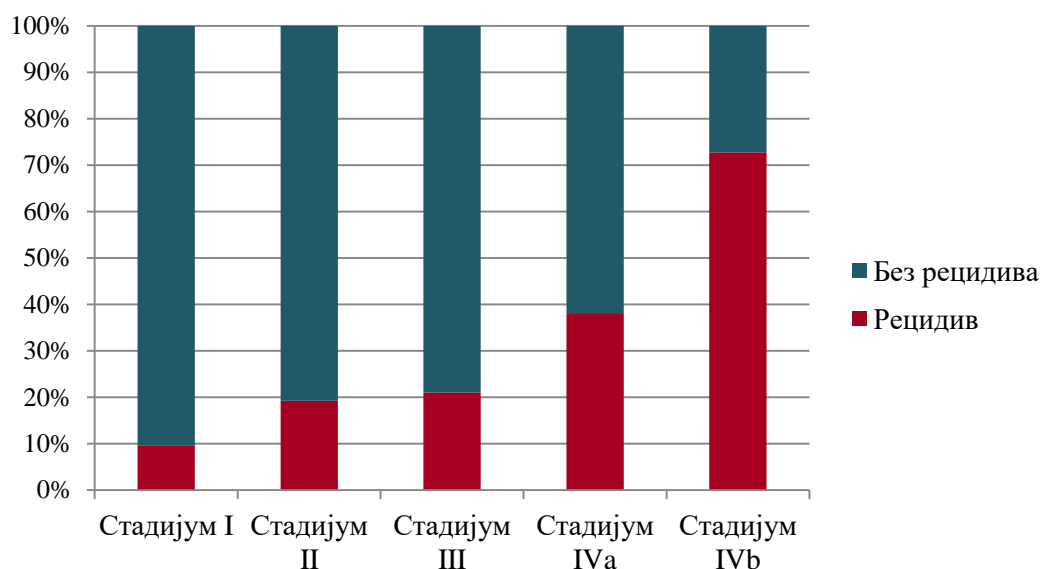


- Анализом појаве рецидива у односу на стадијум болести је утврђена високо значајна разлика. Са порастом стадијума болести расте и број рецидива. Резултати су приказани следећом табелом и графиконом.

Табела 108. Рецидив и стадијум болести.

Стадијум	Рецидив	Без рецидива	% рецидива	$\chi^2$	р
0	1	4	20.0	74.530	0.000
I	26	242	9.70		
II	25	105	19.23		
III	40	150	21.05		
IVa	91	149	37.92		
IVb	8	3	72.72		
Укупно	191	653	22.63		

Графикон 82. Појава рецидива у односу на стадијум болести



- Анализа појаве рецидива у односу на стадијум болести и примарну локализацију тумора, показује високо значајну статистичку разлику у учесталости рецидива. Пораст стадијума глотисних и супраглотисних карцинома доводи до значајног пораста рецидивирања. Резултати су приказани наредним табелама.

Табела 109. Рецидив глотисних карцинома и стадијум болести

Стадијум	Рецидив	Без рецидива	% рецидива	$\chi^2$	р
0	1	4	20.0	37.377	0.000
1	23	219	9.50		
2	17	91	15.74		
3	23	99	18.85		
4a	40	88	31.25		
4b	2	0	100.0		
Укупно	106	501	17.46		

Табела 110. Рецидив супраглотисних карцинома и стадијум болести

Стадијум	Рецидив	Без рецидива	% рецидива	$\chi^2$	р
1	3	23	11.53	18.071	0.001
2	8	14	36.36		
3	16	48	25.00		
4a	50	60	45.45		
4b	6	3	66.66		
Укупно	83	148	35.93		

- Мултифакторијалном анализом, методом логистичке регресије анализиран је утицај предиктора на појаву рецидива. Резултати су приказани следећом табелом.

Табела 111. Предиктори појаве рецидива

Варијабла	95% CI	р
Примарна локализација	-0.6382 to -0.0725	<b>0.0143</b>
T	-0.3170 to -0.0727	0.0626
N	-0.7087 to -0.1602	<b>0.0020</b>
G	-0.3822 to 0.1025	0.2606
Стадијум	0.8098 to -0.3534	<b>0.0003</b>
Екстракапсуларно ширење	-0.5551 to -0.1649	0.7633
Периваск./перинеур. инф.	-0.8866 to 0.7731	0.8940

#### 4.1.8.2. Место рецидивирања

- Од 191 испитаника са појавом рецидива у трогодишњем периоду посматрања, извршена је анализа по месту рецидивирања и резултати су приказани следећом табелом.

Табела 112. Место појаве рецидива у трогодишњем периоду праћења

Место рецидивирања	N	%
Локал	48	25.1
Врат	86	45.0
Удаљене метастазе	18	9.4
Стома	3	1.6
Локал и врат	23	12.0
Локал и удаљене метастазе	1	0.5
Врат и удаљене метастазе	12	6.3
Укупно	191	100.0

- Анализа појаве рецидива, по месту рецидивирања, у односу на време његовог настанка је дата следећом табелом. Није нађена статистички значајна разлика у времену до појаве рецидива у односу на место рецидивирања.

Табела 113. Место појаве рецидива и време до његовог развоја.

Време до рецидивирања	N	$\bar{X}$	SD	мин	макс	F	p
Локал	48	12.854	8.9157	3	36	1.633	0.140
Врат	86	11.849	8.2083	2	36		
Удаљене метастазе	18	17.778	9.5767	4	36		
Стома	3	5.6667	2.5166	3	8		
Локал и врат	23	12.435	8.0725	3	34		
Локал и удаљене метастазе	1	10.000		10	10		
Врат и удаљене метастазе	12	11.667	7.4264	4	33		
Укупно	191	12.613	8.5136	2	36		

- Место рецидивирања у односу на стадијум болести је приказан следећом табелом.

Табела 114. Место рецидивирања у односу на стадијум

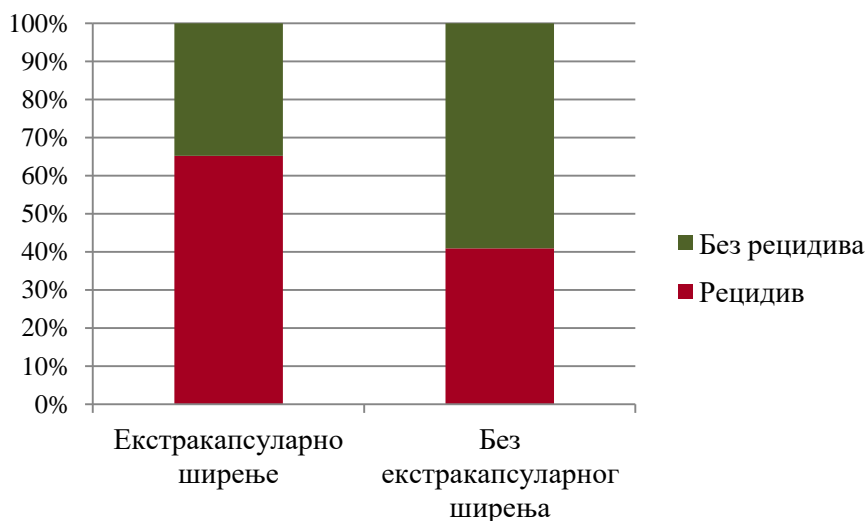
Место рецидива	Стадијум 0	Стадијум I	Стадијум II	Стадијум III	Стадијум IVa	Стадијум IVb	Укупно
Локал	1	17	10	6	14	0	48
Врат	0	5	10	24	42	5	86
Удаљене мета.	0	2	1	2	13	0	18
Стома	0	0	0	1	2	0	3
Локал и врат	0	2	3	4	12	2	23
Локал и у. мета.	0	0	1	0	0	0	1
Врат и у. мета.	0	0	0	3	8	1	12
Укупно	1	26	25	40	91	8	191

- Анализом појаве рецидива и присутних нежељених патохистолошких налаза (екстракапсуларног ширења и периваскуларне/перинеуралне инфилтрације) је доказана високо значајна статистичка разлика. Са присутним нежељеним патохистолошким налазима расте и проценат рецидивирања. Резултати су приказани табеларно и графички.

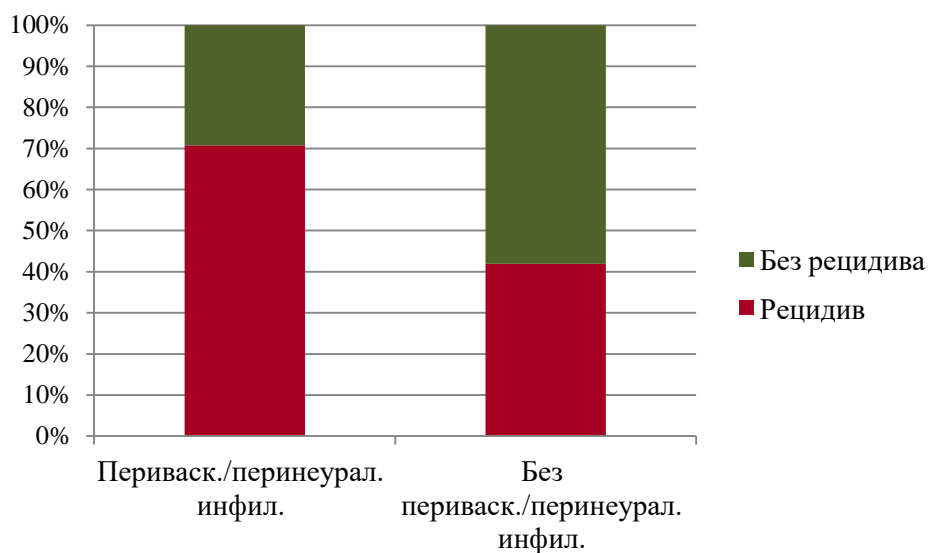
Табела 115. Појава рецидива и екстракапсуарно ширење

	Рецидив	Без рецидива	% рецидива	$\chi^2$	p
Екстракапс. ширење	30	16	65.22	7.377	<b>0.007</b>
Без екстракапс. ширења	61	88	40.94		
Периваск./перинеур. инф.	29	12	70.73	9.443	<b>0.002</b>
Без периваск./перинеур. инф.	60	83	41.96		

Графикон 83. Појава рецидива и екстракапсуларно ширење



Графикон 84. Појава рецидива и периваскуларна/перинеурална инфилтрација



- Анализом места развоја рецидива у односу на присуство екстракапсуларног ширења није доказана статистички значајна разлика,  $\chi^2=5.448$ ,  $p=0.2443$ . Такође, анализом места развоја рецидива и присутне периваскуларне и перинеуралне инфилтрације није доказана значајна статистичка разлика,  $\chi^2=4.954$ ,  $p=0.2921$ .

## 4.1.8.3. Рецидив и тип примењене ларингектомије

- Анализом појаве рецидива у односу на тип примењене ларингектомије доказана је високо значајна статистичка разлика у инциденци рецидива у односу на примењено оперативно лечење.

Табела 116. Појава рецидива и тип примењене ларингектомије

Ларингектомија	Рецидив	Без рецидива	% рецидива	$\chi^2$	р
Хордектомије	16	138	10.39	36.888	0.000
Парцијалне л.	55	196	21.91		
Субтоталне л.	14	70	16.67		
<i>Near total</i> л.	9	29	23.68		
Тоталне л.	76	199	27.64		
Фаринголарингект.	21	21	50.00		
Укупно	191	653	22.63		

- Анализирана је појава рецидива и места рецидива у односу на подтип примењене ларингектомије и резултати су табеларно представљени у наставку.

Табела 117. Појава рецидива у односу на тип хордектомије

	Ендоскопске хордектомије	Хордектомије спољ. приступом	Укупно	р
Без рецидива	57	81	138	0.06
Рецидив	11	5	16	
% рецидива	16.17%	5.81%	10.39%	

Табела 118. Место рецидивирања у односу на тип хордектомије

Место рецидива	Ендоскопске хордектомије		Хордектомије спољ. приступом		Укупно	
	рецидив	%	рецидив	%	рецидив	%
Локал	10	90.9	3	60.0	13	81.25
Регионални	0	0	1	20.0	1	6.25
Удаљена мета.	0	0	0	0	0	0
Локорегионал.	1	9.09	1	20.0	2	12.5
Регион/удаљене	0	0	0	0	0	0
Локалне/удаљене	0	0	0	0	0	0
Укупно	11	100	5	100	16	100

Табела 119. Појава рецидива у односу на подтип ларингектомије

Подтип ларингектомије	Рецидив	Без рецидива	% рецидива	$\chi^2$	р
Фронталатерална л.	7	45	13.46%	5.905	0.052
Хемиларингектомија	17	80	17.52%		
Супраглотисна л.	24	58	29.23%		
Проширена супраглотисна	4	6	40.00%		
Епиглотект + база језика	2	3	40.00%		
Епиглотектомија	1	3	25.00%		
Укупно			100%		

Табела 120. Место рецидивирања код фронтолатералних, хемиларингектомија и супраглотисних ларингектомија

Место рецидива	Фронталатерална		Хемиларингект.		Супраглотисна	
	рецидив	%	рецидив	%	рецидив	%
Локал	1	14.28	12	70.58	3	12.5
Регионални	4	57.14	2	11.76	13	54.2
Удаљена мета.	0	0	1	5.88	3	12.5
Локорегионал.	2	28.57	1	5.88	1	4.16
Регион/удаљене	0	0	1	5.88	3	12.5
Локалне/удаљене	0	0	0	0	1	4.16
Укупно	7	100.0	17	100.0	24	100.0

Табела 121. Место рецидивирања у односу на Т категорију супраглотисних карцинома оперисаних супраглотисном ларингектомијом

Место рецидива	Т1 (N=40)		Т2 (N=29)		Т3 (N=9)	
	рецидив	% / N	рецидив	% / N	рецидив	% / N
Локал	1	2.5	0	0	2	22.22
Регионални	7	17.5	3	10.34	3	33.33
Удаљена мета.	2	5.0	1	3.45	0	0
Локорегионал.	0	0	1	3.45	0	0
Регион/удаљене	1	2.5	1	3.45	1	11.11
Локал/удаљене	0	0	1	3.45	0	0
Укупно	11	27.5	7	24.13	6	66.66

Табела 122. Место рецидивирања након примењених субтоталних ларингектомија

Место рецидива	СНЕР - Mayer-Piquet N=55		СНР – Labayl N=20		¾ sec. Ogura N=9	
	рецидив	%	рецидив	%	рецидив	%
Локал	3	42.86	2	50.0	0	0
Регионални	3	42.86	2	50.0	2	66.67
Удаљ. мета.	1	14.28	0	0	1	33.33
Локорегион.	0	0	0	0	0	0
Регион/удаљ.	0	0	0	0	0	0
Локал/удаљ.	0	0	0	0	0	0
Укупно	7	100	4	100	3	100

Табела 123. Место рецидивирања након примењене „near total” ларингектомије, тоталне ларингектомије и фаринголарингектомије

Место рецидива	Near total ларингект. N=38		Тотална ларинг. N=275		Фаринголарингект. N=42	
	рецидив	%	рецидив	%	рецидив	%
Локал	1	11.11	7	9.21	5	23.81
Регионални	7	77.78	45	59.21	5	23.81
Удаљ. мета.	0	0	6	7.89	5	23.81
Локорегион.	1	11.11	11	14.47	3	14.29
Регион/удаљ.	0	0	5	6.58	3	14.29
Локал/удаљ.	0	0	0	0	0	0
Стома	0	0	2	2.63	0	0
Укупно	9	100	76	100	21	50.0

Табела 124. Места рецидивирања у односу на Т категорију болесника оперисаних тоталном ларингектомијом

Место рецидива	Т3 (N=159)		Т4а (N=113)	
	рецидив	% / N	рецидив	% / N
Локал	1	0.62	6	5.31
Регионални	30	18.87	14	12.39
Удаљ. мета.	3	1.89	3	2.65
Локорегион.	4	2.52	7	6.19
Регион/удаљ.	4	2.52	1	0.88
Локал/удаљ.	0	0	0	0
Стома	1	0.62	1	0.88
Укупно	43	27.04	32	28.31

Напомена: Један болесник са Т2 категоријом је оперисан тоталном ларингектомијом због лоше плућне функције. У посматраном периоду праћења дошло је до развоја регионалне метастазе.

Табела 125. Места рецидивирања у односу на Т категорију болесника оперисаних фаринголарингектомијама

Место рецидива	Т3 (N=19)		Т4а (N=23)	
	рецидив	% / N	рецидив	% / N
Локал	3	15.79	2	8.70
Регионални	2	10.53	3	13.04
Удаљ. мета.	1	5.26	4	17.39
Локорегион.	1	5.26	2	8.70
Регион/удаљ.	1	5.26	2	8.70
Локал/удаљ.	0	0	0	0
Укупно	8	42.10	13	56.52

- Анализа локалне контроле болести (DFS локал), регионалне контроле болести (DFS регионал) и укупне контроле болести (DFS) у периоду праћења од 36 месеци након оперативног захвата је приказана следећом табелом.



Табела 126. Локална, регионална и укупна контрола болести у односу на подтип примењене ларингектомије

Подтип ларингектомије	Локална контрола болести (DFS лок.) %	Регионална контрола болести (DFS рег.) %	Укупна контрола болести (DFS) %
Ендоскопске хордектомије	83.82	98.53	83.82
Хордектомије спољ. приступом	95.34	97.67	94.19
Фронталатералне ларингект.	94.23	88.46	86.53
Хемиларингектомије	86.59	95.87	82.47
Супраглотисне ларингектомије	93.90	79.26	70.73
<i>СНЕР sec. Mayer-Piquet</i>	94.54	94.54	87.27
<i>СНР sec. Labayl</i>	90.00	90.00	80.00
<i>Near total</i>	94.74	78.95	76.32
Тоталне ларингектомије	93.45	77.82	72.36
Фаринголарингектомије	80.95	73.81	50.00

## 4.1.8.4. Регионални рецидив и дисекција врата

- Анализирана је дистрибуција учесталости регионалног рецидива, удруженог регионалног и локалног као и удруженог регионалног и удаљеног рецидива у односу на N категорију врата. Постоји статистички високо значајна разлика у учесталости регионалног рецидива и његових модалитета у односу на N категорију врата,  $\chi^2=124.957$ ,  $p=0.000$ . Резултати су табеларно и графички приказани у следећим редовима.

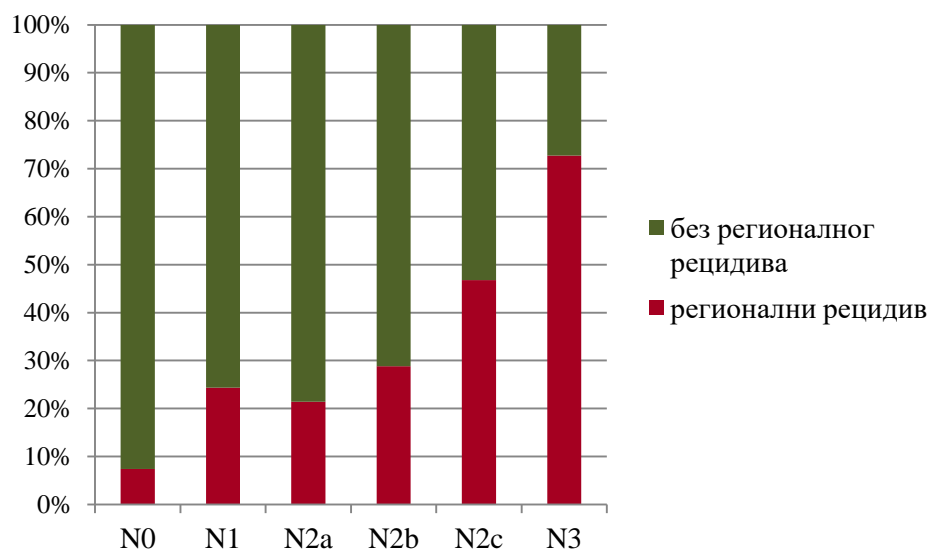
Табела 127. Учесталост регионалног, локорегионалног и удруженог регионалног рецидива и удаљених метастаза у односу на N категорију врата

Рецидив	N0 (N=624)		N0 без дисекције (N=358)		N0 након дисекције (N=266)	
	рецидив	%	рецидив	%	рецидив	%
Регионални	34	5.45	12	3.35	22	8.27
Локорегионални	11	1.76	5	1.40	6	2.25
Регион. + удаљ.	1	0.16	0	0	1	0.38
Укупно	46	7.37	17	4.75	29	10.90

Рецидив	N1 (N=74)		N2a (N=14)		N2b (N=59)	
	рецидив	%	рецидив	%	рецидив	%
Регионални	11	14.86	3	21.43	13	22.03
Локорегионални	5	6.76	0	0	3	5.08
Регион. + удаљ.	2	2.70	0	0	1	1.69
Укупно	18	24.32	3	21.43	17	28.81

Рецидив	N2c (N=62)		N3 (N=11)	
	рецидив	%	рецидив	%
Регионални	20	32.26	5	45.45
Локорегионални	2	3.23	2	18.18
Регион. + удаљ.	7	11.29	1	9.09
Укупно	29	46.77	8	72.72

Графикон 85. Учесталост регионалног рецидива и његових модалитета у односу на N категорију врата



Табела 128. Појава регионалног рецидива након оперативног лечења у односу на начињену дисекцију врата

	N	Није урађена дисекција	Регионални рецидив код оних којима није рађена дисекција	% рецидива / не урађена дисекција
Хордектомија ендо.	68	68	1	1.47%
Хордектомија спољн.	86	86	2	2.32%
Супраглотисне л.	82	3	1	33.33%
Епиглотект. + база јез.	5	1	1	100%
Фронталатералне л.	52	46	4	8.69%
Хемиларингектомије	97	93	3	3.23%
СНЕР s. Mayer Piquet	55	40	0	0.00%
СНР s. Labayl	20	8	1	12.5%
<sup>3</sup> / <sub>4</sub> sec. Ogura	9	0	0	0.00%
Near total ларингект.	36	0	0	9.00%
Тоталне ларингект.	275	14	4	28.57%

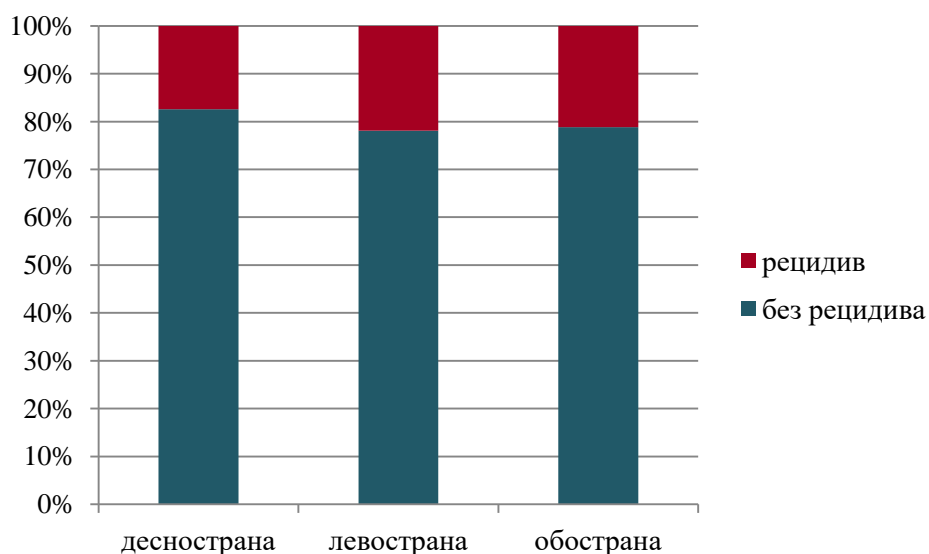
Напомена\* код начињених хемиларингектомија је један испитаник коме није рађена дисекција врата али је N1 јер су преларингеални били позитивни, један са Mayer Piquet операцијом који је имао позитивне преларингеалне лимфне чворове није дао рецидив иако није рађена дисекција, и један испитаник са тоталном ларингектомијом код кога, такође, није рађена дисекција врата али није дао рецидив.

- Анализом стране дисекције и појаве рецидива регионалног карактера и његових модалитета није нађена статистичка значајна разлика.  $\chi^2=0.257$ ,  $p=0.879$ .

Табела 129. Појава регионалног рецидива и страна дисекције

	Страна и тип дисекције / регионални рецидив и/или локорегионални рецидив и/или удаљене метастазе						Укупно
	обострана	рецидив	десностр.	рецидив	левостр.	рецидив	
Селективна	336	59	39	6	25	5	400 (83.5%)
Модифик.	11	6	3	2	6	2	20 (4.2%)
Радикална	0	0	4	0	1	0	5 (1.0%)
Комбин.	54	20	0	0	0	0	54 (11.3%)
Укупно	401	85	46	8	32	7	479 (100%)

Графикон 86. Појава регионалног рецидива и његових модалитета у односу на страну дисекције



- Анализирана је појава регионалног рецидива са његовим модалитетима у односу на тип примењене дисекције врата. Постоји статистички значајна разлика у појави регионалног рецидива и његових модалитета код примењене селективне дисекције врата као елективне и терапијске,  $\chi^2=4.770$ ,  $p=0.029$ . Не постоји статистички значајна разлика у појави регионалног рецидива након примењене селективне терапијске, модификоване и комбиноване дисекције врата.  $\chi^2=0.790$ ,  $p=0.6737$ . Резултати су приказани табеларно, наредном табелом.

Табела 130. Појава регионалног рецидива и његових модалитета у односу на тип дисекције

Рецидив	Селективна (N=400)		Селективна елективна (N=351)		Селективна терапијска (N=49)	
	рецидив	%	рецидив	%	рецидив	%
Регионални	50	12.5	40	11.40	10	20.41
Локорегионални	12	3.0	10	2.84	2	4.08
Регио.+удаљени	8	2.0	4	1.14	4	8.16
Укупно	70	17.5	54	15.38	16	32.65

Рецидив	Модификована (N=20)		Комбинована (N=54)	
	рецидив	%	рецидив	%
Регионални	7	35.0	15	27.78
Локорегионални	2	10.0	4	7.41
Регио.+удаљени	1	5.0	1	1.85
Укупно	10	50.0	20	37.04

4.1.8.5. Рецидив и преоперативна трахеотомија код испитаника са начињеном тоталном ларингектомијом

- Анализирана је појава рецидива у односу на претходно начињену трахеотомију испитаника оперисаних тоталном ларингектомијом. Резултати су приказани у наредној табели.

Табела 131. Појава рецидива у односу на преоперативну трахеотомију тотално ларингектомисаних

	Рецидив		Укупно	$\chi^2$	p
	Да	Не			
Преопер. трахеот. да	29	76	105	0.018	0.894
Преопер. трахеот. не	47	123	170		
Укупно	76	199	275		

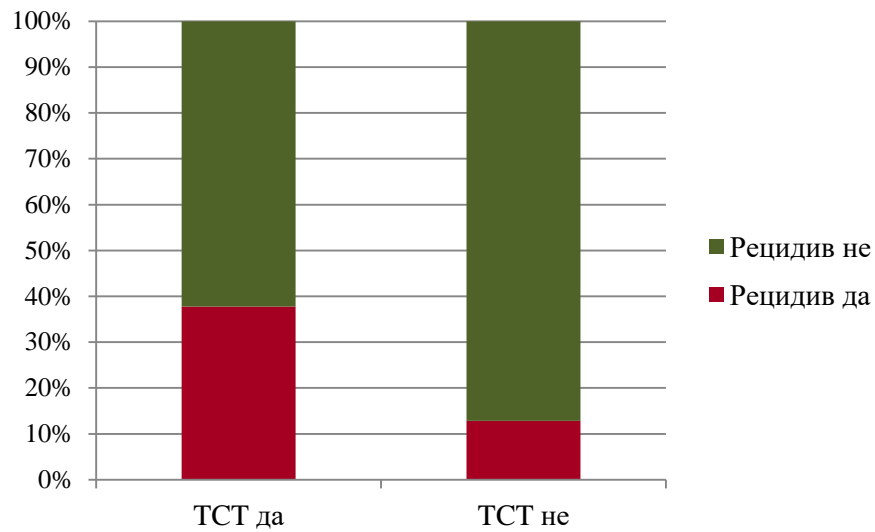
4.1.8.6. Рецидив у односу на статус постхируршког третмана

- Анализа појаве рецидива код испитаника којима је индикована постоперативна зрачна терапија је показала високо значајну статистичку разлику у односу на испитанике којима зрачна терапија након оперативног лечења није била индикована. Резултати анализе су приказани у следећој табели и графикону.

Табела 132. Појава рецидива у односу на индикацију за примену зрачне терапије

	Рецидив		Укупно	$\chi^2$	p
	Да	Не			
ТСТ индикована	125	206	331	69.821	0.000
ТСТ није индикована	66	447	513		
Укупно	191	653	844		

Графикон 87. Појава рецидива у односу на индикацију за примену ТСТ

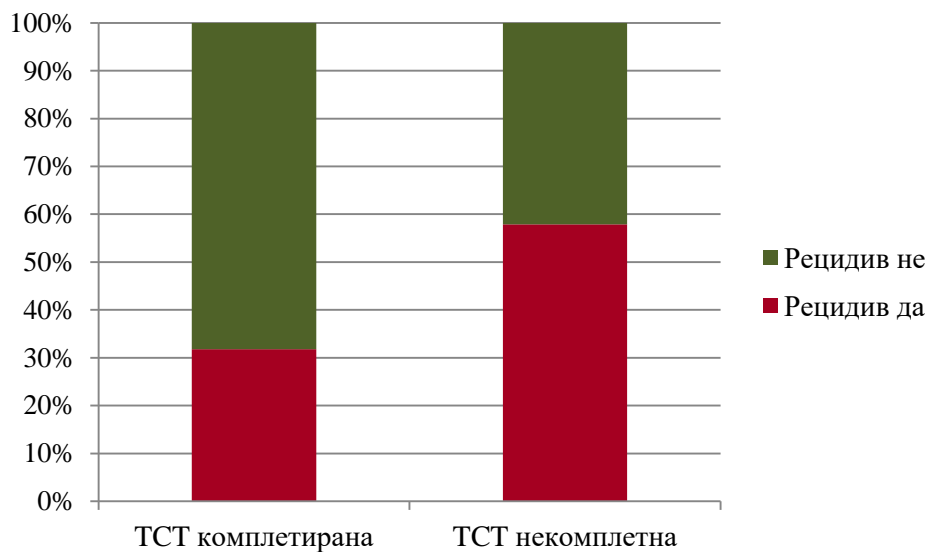


- Анализом појаве рецидива у односу на статус комплетираности индиковане зрачне терапије је добијена високо значајна разлика у појави рецидива код испитаника којима зрачна терапија није комплетирана. Резултати су приказани табеларно и графички.

Табела 133. Појава рецидива у односу на статус комплетираности зрачне терапије

	Рецидив		Укупно	$\chi^2$	p
	Да	Не			
ТСТ комплетирана	81	174	255	15.916	0.000
ТСТ некомплетна	44	32	76		
Укупно	125	206	331		

Графикон 88. Појава рецидива у односу на статус ТСТ

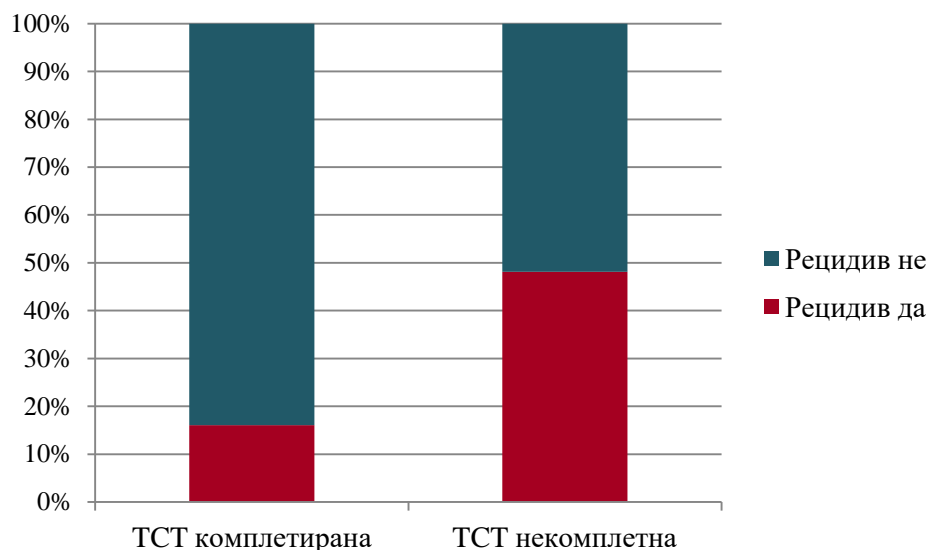


- Анализа појаве рецидива у односу на статус зрачне терапије код испитаника са N0 вратом је показала високо значајну статистичку разлику. Напомена: Анализирани су испитаници са N0 вратом којима је индикувана ТСТ због локалне узрапредовалости болести и позитивних маргина ресекције. Резултати су приказани табеларно и графички.

Табела 134. Појава рецидива у односу на статус зрачне терапије испитаника са N0 вратом

N0 врат	Рецидив		Укупно	$\chi^2$	p
	Да	Не			
ТСТ комплетирана	14	73	87	10.008	0.002
ТСТ некомплетна	13	14	27		
Укупно	27	87	114		

Графикон 89. Појава рецидива у односу на статус зрачне терапије код N0 врата



- Анализа појаве рецидива у односу на статус зрачне терапије код болесника са регионално узрапредовалом болешћу је добијена високо значајна статистичка разлика. Појава рецидива је значајно чешћа код испитаника са некомплетираним зрачним терапијом а иницијално позитивним вратом. Резултати су приказани следећом табелом.

Табела 135. Појава рецидива у односу на статус зрачне терапије код испитаника са N+ вратом

N+ врат	Рецидив		Укупно	$\chi^2$	p
	Да	Не			
ТСТ комплетирана	63	97	160	7.079	0.008
ТСТ некомплетна	30	18	48		
Укупно	93	115	208		

- Код 14 болесника је ТСТ била удружена са хемотерапијом, како су само 2 болесника примила све циклусе хемотерапије узорак је сувише мало за компарацију појаве рецидива по статусу комплетираности хемотерапије.

#### 4.1.8.7. Третман рецидива

- Код 191 испитаника, код којих је дошло до појаве рецидива, индиковано је било даље лечење. Од тог броја 77/191 (40.32%) испитаника се није одазвало лечењу, а њих 114/191 (59.68%) је прихватило даљи третман лечења приказан у следећој табели.

Табела 136. Третман рецидива

	N	%
Хордектомија	3	2.63
Парцијална л.	4	3.51
Субтотална л.	4	3.51
Тотална	22	19.30
Дисекција	42	36.84
Зрачна терапија	9	7.89
Хемотерапија	22	19.29
Парцијална + зрачна	1	0.88
Тотална + дисекција	1	0.88
Тотална + зрачна	1	0.88
Зрачна + хемотерапија	2	1.75
Симптоматска	3	2.63
Укупно	114	100.0%

- У односу на место појаве рецидива даљи третман испитаника је приказан следећом табелом.

Табела 137. Место рецидива и тип примењене крајње терапије

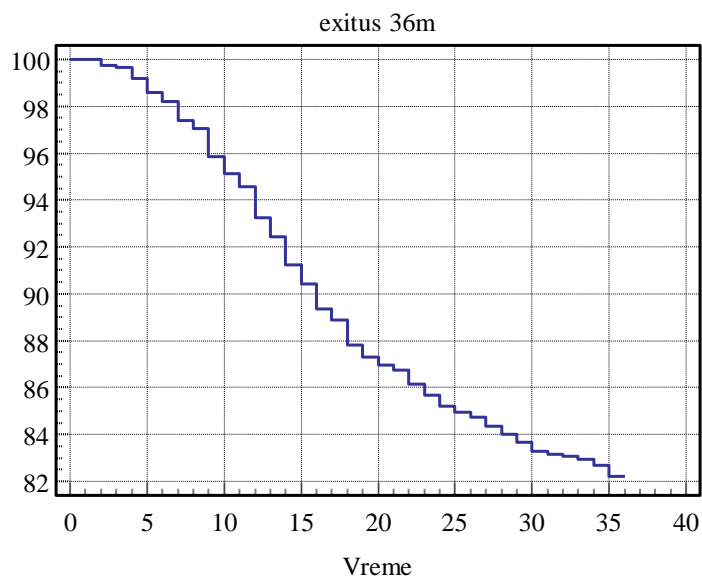
	Локални (48)	Регион. (86)	Локорег. (23)	Удаљен (18)	Остало (16)	Укупно
Хордектомија	3	0	0	0	0	3
Парцијална л.	4	0	0	0	0	4
Субтотална л.	4	0	0	0	0	4
Тотална л.	22	0	0	0	0	22
Дисекција	0	42	0	0	0	42
Зрачна терапија	1	4	2	2	0	9
Хемотерапија	2	6	6	4	4	22
Парц. + зрачна	0	0	1	0	0	1
Тотал. + дисекција	0	0	1	0	0	1
Тотал. + зрачна	1	0	0	0	0	1
Зрачна + хемот.	1	0	0	1	0	2
Симптоматска	0	1	0	1	1	3
Укупно	38	53	10	8	5	114

## 4.1.9. Укупно преживљавање (OS)

- У посматраном периоду праћења од 36 месеци, смртни исход забележен је код 150/844 испитаника (17.78%). Просечно време до смртог исхода је 16.07 месеци. Укупно 3-годишње преживљавање је 82.21% и приказано је следећим графиконом.

Графикон 90. Укупно 3-годишње преживљавање

Survival probability (%)



## 4.1.9.1. Укупно преживљавање - OS у односу на социодемографске карактеристике

- Анализирано је укупно преживљавање - OS у односу на полне, старосне, образовне карактеристике као и присуство штетних навика испитаника и резултати су приказани у следећој табели. Такође, анализа потенцијалних предиктора крајњег исхода је приказана истом табелом.

Табела 138. Укупно преживљавање испитаника и Соx пропорционална регресија по полу, старости, штетним навикама и стручној спреми.

		Преживљавање 36 м.			<i>Cox proportional regresion</i>	
		N	OS %	p	95% CI	p
Испитаници		844	82.21			
Пол	М	754	81.11	<b>0.023</b>	-1.4328 to -0.0012	0.051
	Ж	90	91.16			
Старост	<60	406	83.73	0.230	-0.1794 to 0.4666	1.154
	≥60	438	80.81			
Пушење	да	710	82.31	0.318	-0.1192 to 0.6784	1.322
	не	50	88.05			
	бивши	84	78.39			



Алкохол	да	234	79.92	0.264	-0.2246 to 0.4725	1.132
	не	610	83.06			
Стручна спрема	нижа	384	80.27	0.474	-0.3705 to 0.0654	0.858
	средња	393	83.73			
	виша	16	81.24			
	висока	51	86.27			

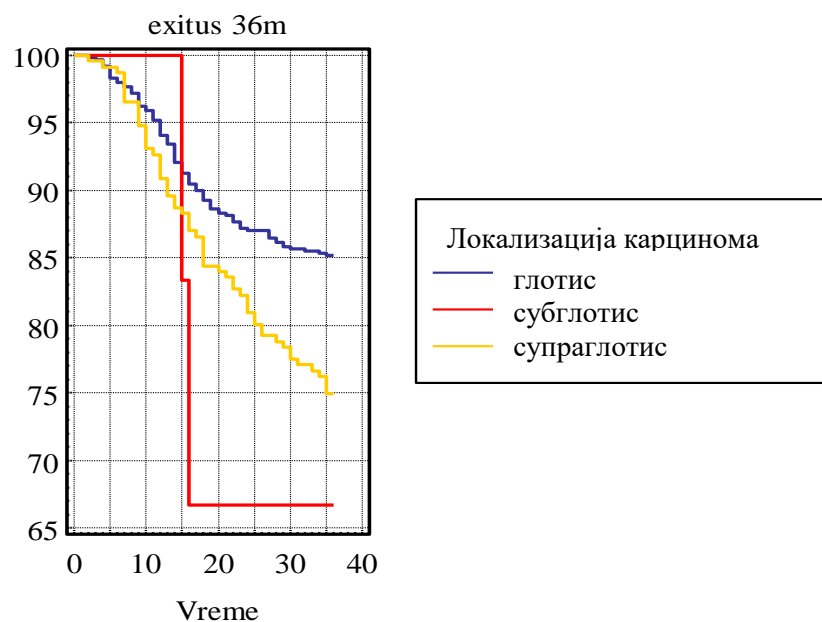
#### 4.1.9.2. Укупно преживљавање у односу на примарну локализацију карцинома ларинкса

- Укупно преживљавање - OS у односу на локализацију туморског процеса је приказано следећом табелом и графиконом. Добијени резултат указује на статистички високо значајну разлику у трогодишњем преживљавању испитаника у односу на примарну локализацију туморског процеса.

Табела 139. Укупно преживљавање у односу на локализацију туморског процеса.

		Преживљавање 36 м.		
		N	OS %	p
Локализација карцинома	Глотис	607	85.20	<b>0.002</b>
	Супраглотис	231	74.81	
	Субглотис	6	66.67	

Графикон 91. Укупно преживљавање у односу на локализацију туморског процеса.



## 4.1.9.3. Укупно преживљавање и DFS у односу на TNM статус

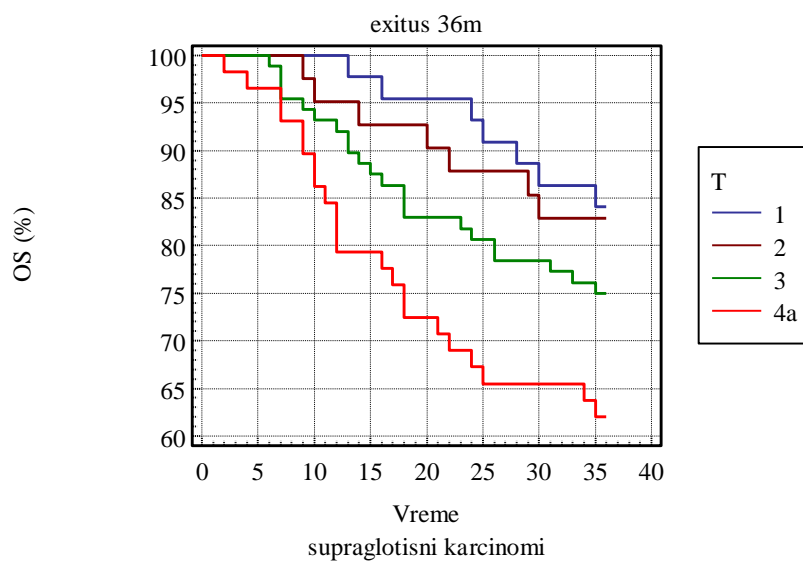
- Анализа трогодишњег преживљавања испитаника у односу на TNM статус карцинома ларинкса је приказана следећом табелом и графиконима. Такође, у истој табели је приказан и трогодишњи DFS.

Табела 140. Преживљавање и појава рецидива у односу на Т, N, G категорију и стадијум болести

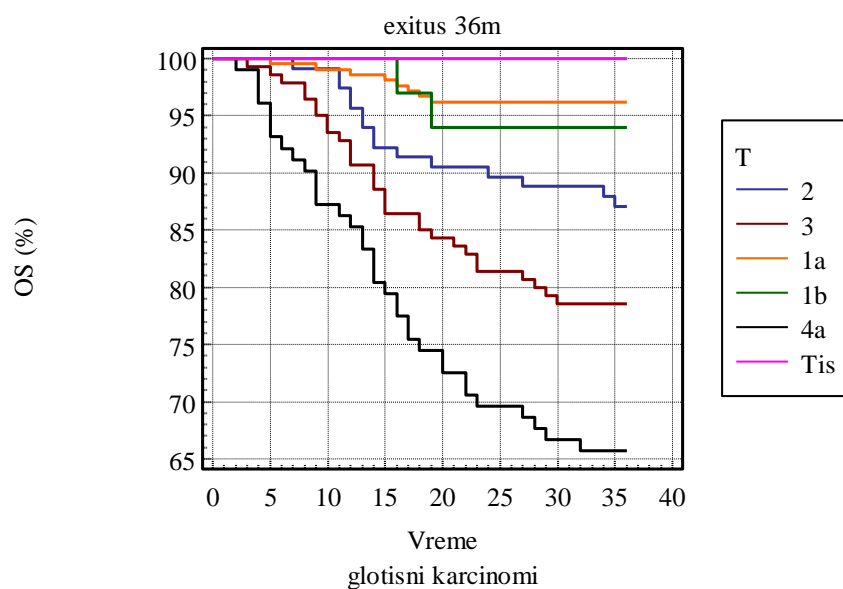
		N	Преживљавање		Рецидив	
			OS%	p	DFS%	p
T	T1	288	94.09	<b>0.000</b>	87.15	<b>0.000</b>
	T2	157	86.01		76.96	
	T3	232	77.16		69.74	
	T4a	162	64.15		60.69	
T супраглотис	T1	44	84.04	<b>0.021</b>	68.48	0.079
	T2	41	83.00		65.12	
	T3	88	75.12		61.74	
	T4a	58	62.13		49.02	
T глотис	T1a	211	96.17	<b>0.000</b>	89.91	<b>0.000</b>
	T1b	33	93.99		87.64	
	T2	116	87.20		80.97	
	T3	140	78.45		74.84	
	T4a	102	65.66		68.39	
N <i>са ХП потврдом</i>	N0	268	85.18	<b>0.000</b>	81.80	<b>0.000</b>
	N+	211	61.13		48.67	
N	N0	624	90.38	<b>0.000</b>	84.79	<b>0.000</b>
	N1	74	66.12		63.64	
	N2a	14	78.58		57.19	
	N2b	59	54.32		53.07	
	N2c	62	59.91		30.11	
	N3	11	27.03		12.06	
N супраглотис	N0	104	87.75	<b>0.000</b>	77.20	<b>0.000</b>
	N1	36	72.22		65.12	
	N2a	10	80.09		60.34	
	N2b	35	63.03		62.03	
	N2c	37	62.16		18.44	
	N3	9	33.28		15.34	
N глотис	N0	516	90.94	<b>0.000</b>	86.25	<b>0.000</b>
	N1	37	59.69		62.19	
	N2a	4	75.31		49.69	
	N2b	23	43.44		39.06	
	N2c	25	55.94		50.94	
	N3	2				
G	G1	619	83.54	0.217	78.91	<b>0.002</b>
	G2	175	78.76		67.45	
	G3	50	78.07		64.58	

Стадијум	рани	403	94.05	<b>0.000</b>	86.40	<b>0.000</b>
	узнапредовали	441	71.44		64.76	
Стадијум	0	5	100.0	<b>0.000</b>	80.14	<b>0.000</b>
	I	268	95.42		90.46	
	II	130	90.83		79.11	
	III	190	81.66		76.79	
	IVa	240	65.39		57.19	
	IVb	11	27.34		11.81	

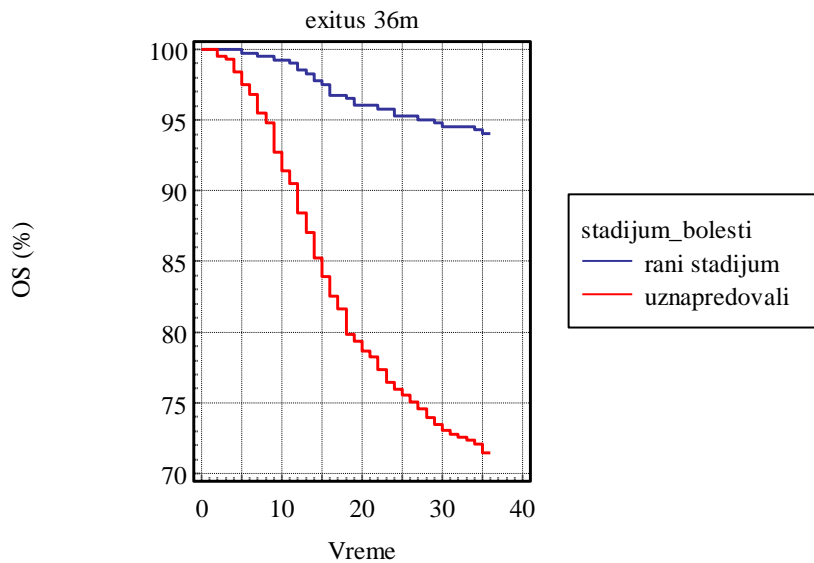
Графикон 92. OS у односу на T категорију супраглотисних карцинома



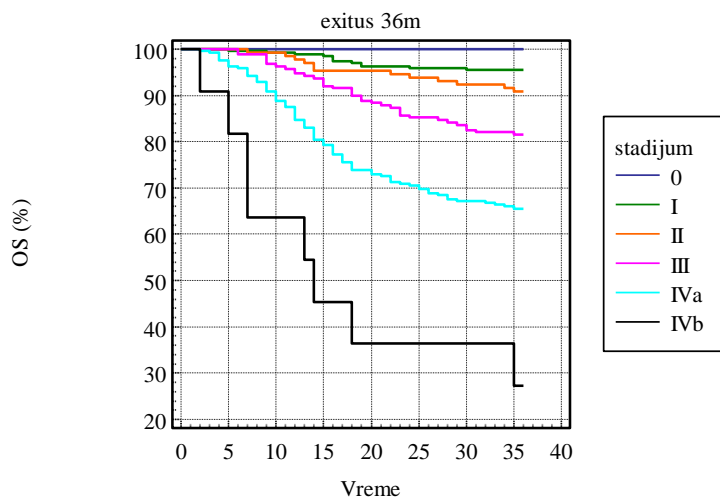
Графикон 93. OS у односу на T категорију глотисних карцинома



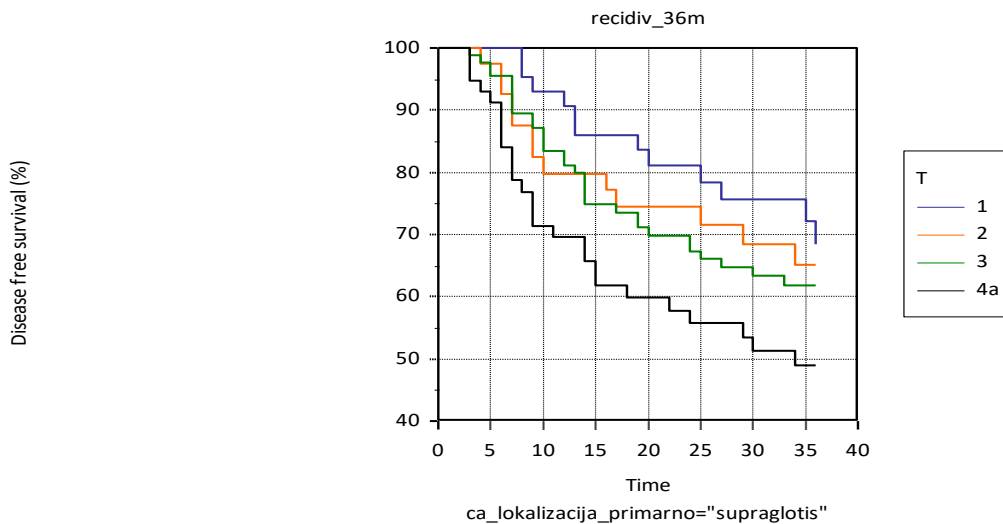
Графикон 94. OS у односу на рани стадијум (SI i SII) и  
узнапредовали стадијум болести (SIII i SIV)



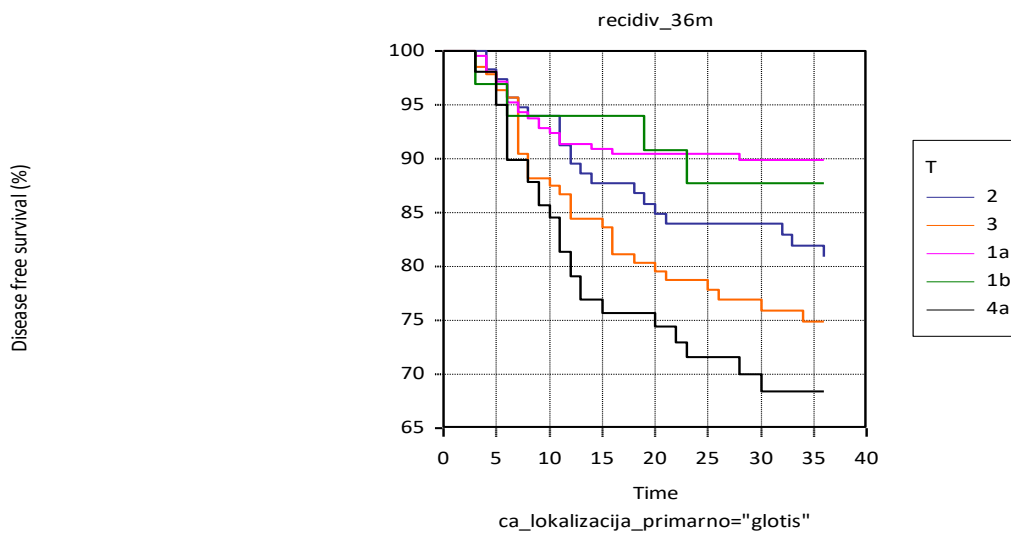
Графикон 95. OS у односу на стадијум болести



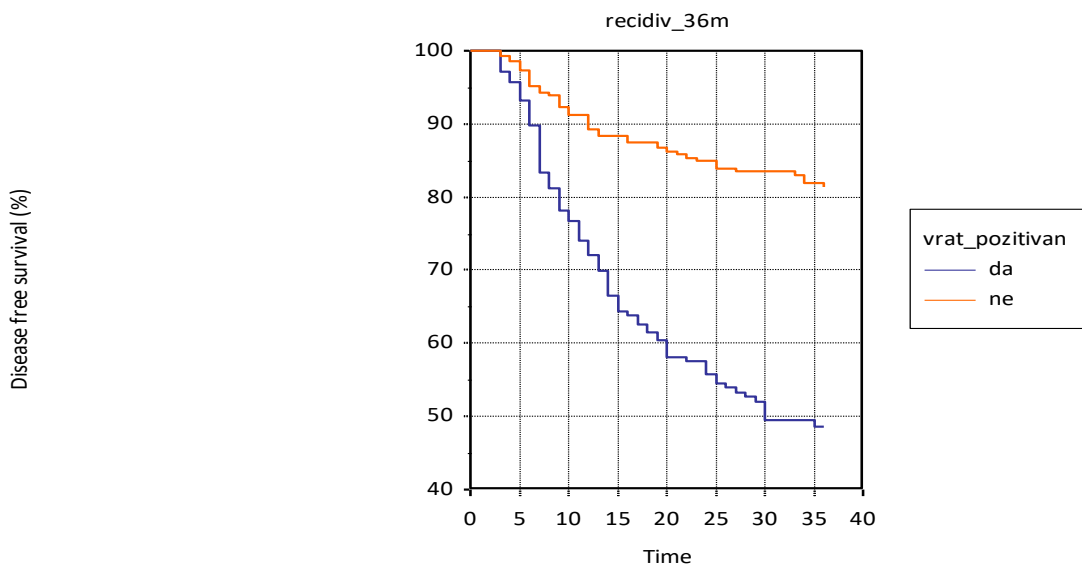
Графикон 96. DFS у односу на T категорију супраглотисних карцинома



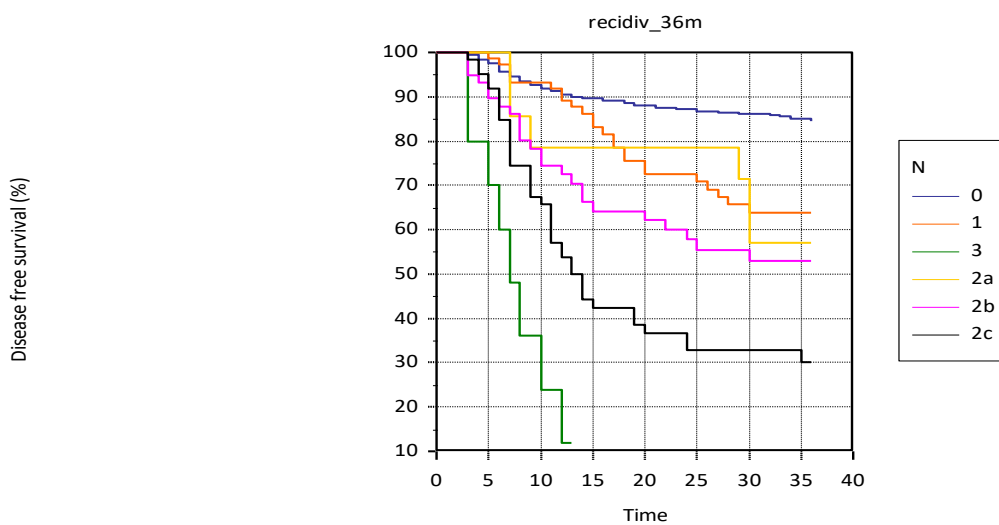
Графикон 97. DFS у односу на Т категорију глотисних карцинома



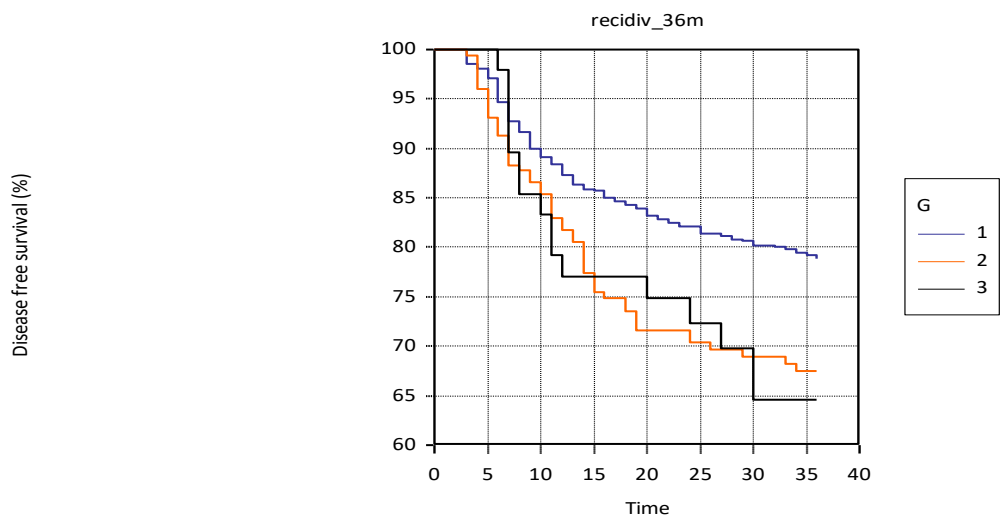
Графикон 98. DFS у односу на статус врата



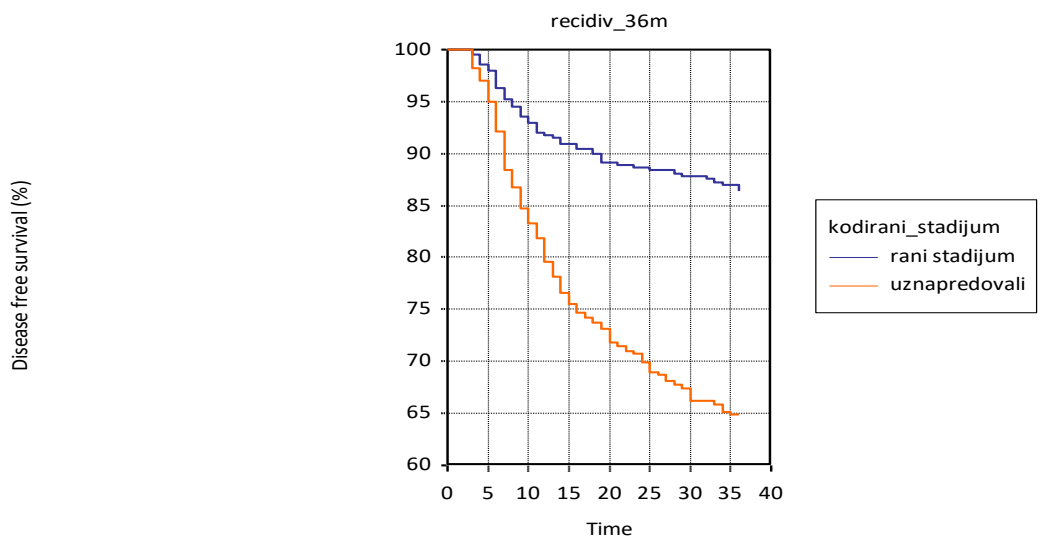
Графикон 99. DFS у односу на N категорију



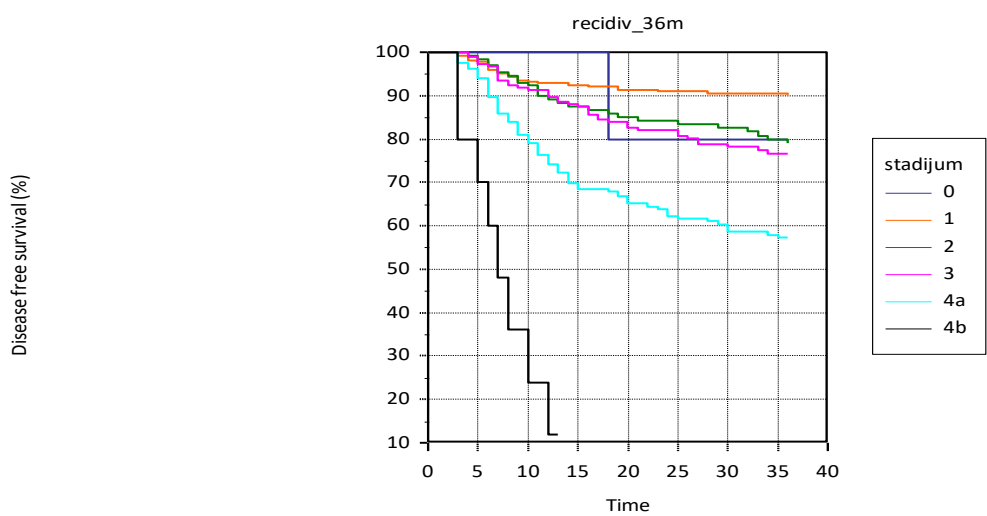
Графикон 100. DFS у односу на G категорију



Графикон 101. DFS у односу на рани или узнапредовали стадијум



Графикон 102. DFS у односу на стадијум болести



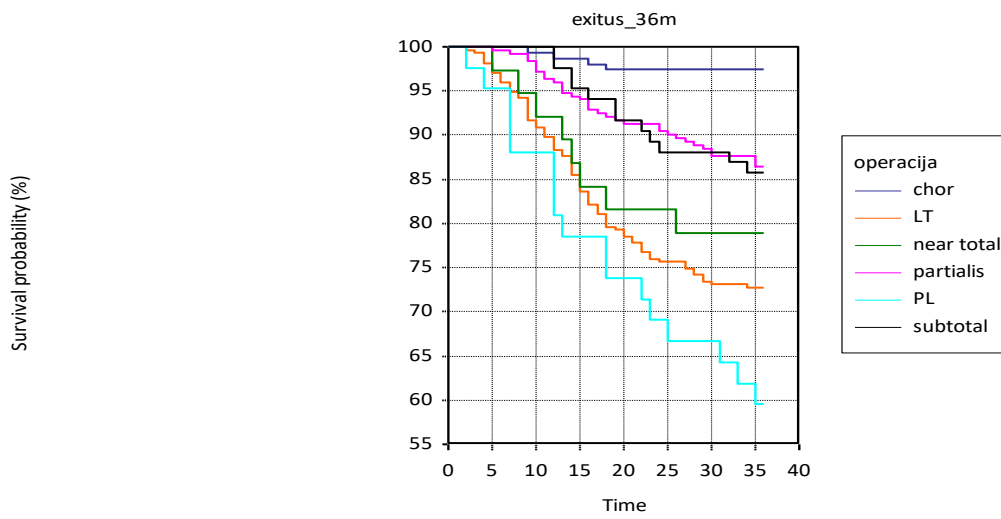
## 4.1.9.4. Укупно преживљавање у односу на оперативни третман

- Анализа укупног преживљавања испитаника у периоду посматрања од 36 месеци у односу на примењени оперативни третман је приказана следећом табелом и графиконима.

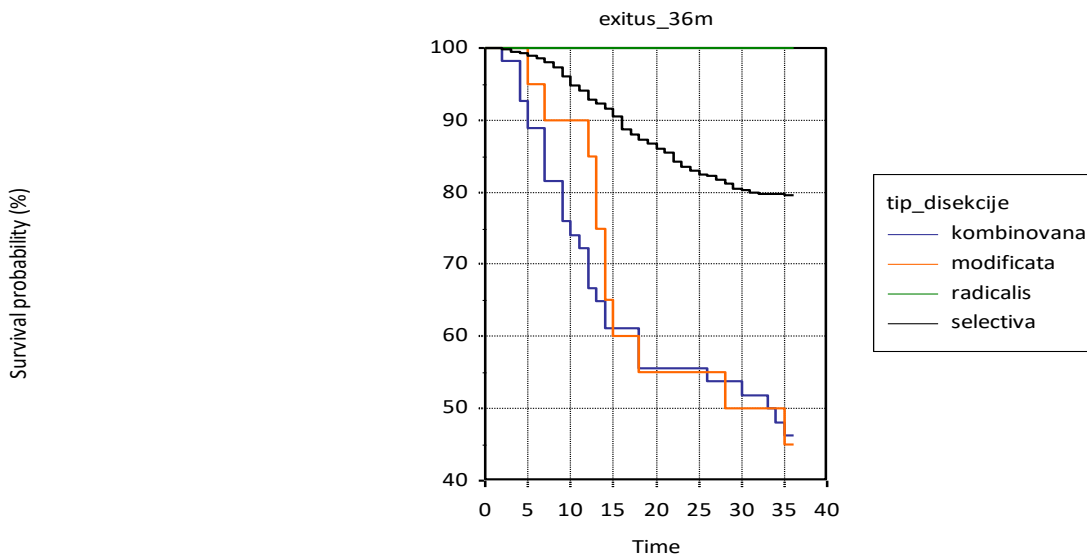
Табела 141. Укупно преживљавање (OS) у односу на примењени оперативни третман

Оперативни третман		Преживљавање 36 м.		
		N	OS%	p
Операција	Хордектомије	154	97.35	<b>0.000</b>
	Парцијалне	251	86.61	
	Субтоталне	84	85.72	
	<i>Near total</i>	38	79.02	
	Тотална л.	275	72.59	
	Фаринголаринг.	42	59.55	
Хордектомије	Ендо	68	97.05	0.812
	Спољне	86	97.66	
Парцијалне	Хемиларингект.	97	89.68	<b>0.003</b>
	Фронтлатерал.	52	92.32	
	Супраглот.	82	80.43	
	Супра + база ј.	10	60.01	
	остали	10		
Субтотал	<i>Labayl</i>	20	89.97	0.291
	<i>Meyer</i>	55	87.27	
	<i>Ogura</i>	9	66.71	
	<i>Near total</i>	38	79.02	0.144
	Тотална л.	275	72.59	
	Фаринголаринг.	42	59.55	
Дисекција врата	Да	479	74.53	<b>0.000</b>
	Не	365	92.32	
Тип дисекције	Комбинована	54	46.12	<b>0.000</b>
	Модификована	20	44.93	
	Радикална	5	100.0	
	Селективна	400	79.73	

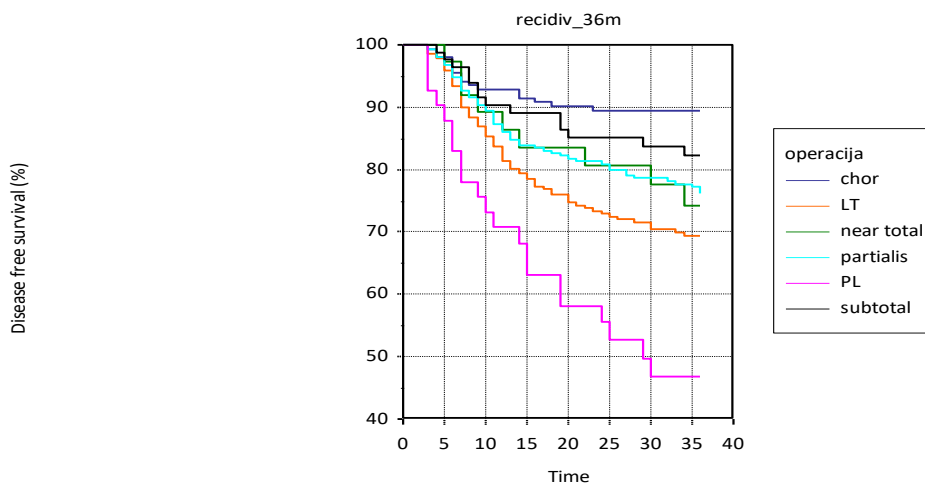
Графикон 103. OS у односу на тип примењене ларингектомије



Графикон 104. OS у односу на тип дисекције

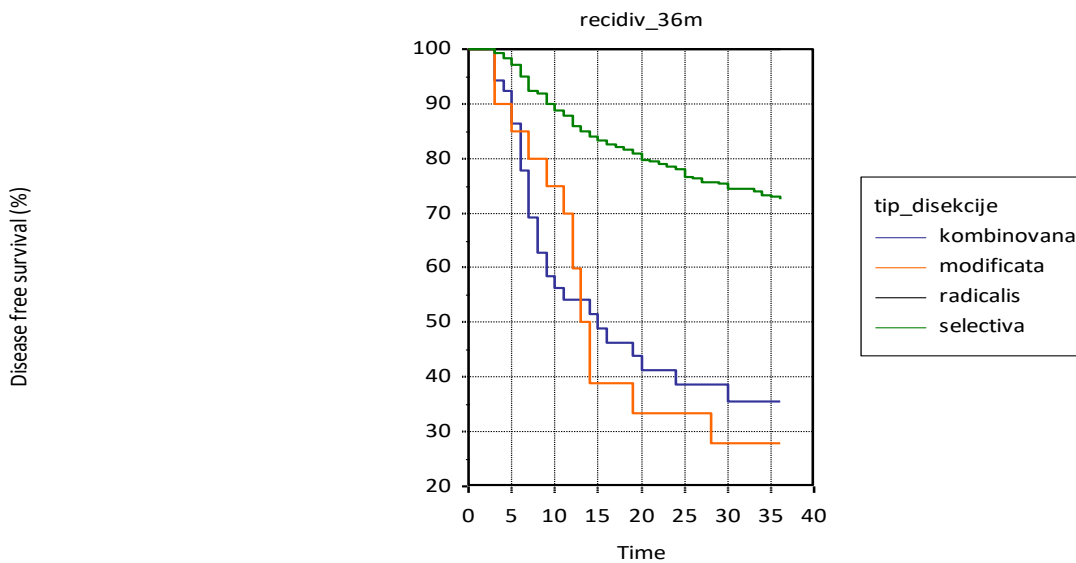


Графикон 105. DFS у односу на ларингектомију





Графикон 106. DFS у односу на тип дисекције



## 4.1.9.5. Укупно преживљавање у односу на постхируршки третман

- Анализа укупног преживљавања испитаника у односу на индикацију за постоперативном применом зрачне терапије као и у односу на статус комплетираниости зрачне терапије је приказана следећом табелом.

Табела 142. OS у односу на статус зрачне терапије

		Преживљавање 36 м.		
		N	OS%	p
ТСТ индикована	да	331	67.07	<b>0.000</b>
	не	513	92.00	
ТСТ комплетно спроведена	да	255	73.99	<b>0.000</b>
	не	76	43.23	

## 4.1.9.6. Укупно преживљавање у односу на специфичности ХП налаза

- Анализа укупног преживљавања у односу на присуство непожељних ХП налаза (екстракапсуларног ширења и периваскуларне/перинеуралне инфилтрације) приказано је следећом табелом.

Табела 143. OS у односу на непожељне ХП налазе

Непожељни ХП налази		Преживљавање 36 м.		
		N	OS%	p
Екстракапсуларно ширење	да	46	39.21	<b>0.002</b>
	не	149	62.35	
Периваск./перинеурал. инф.	да	41	34.14	<b>0.002</b>
	не	143	63.63	

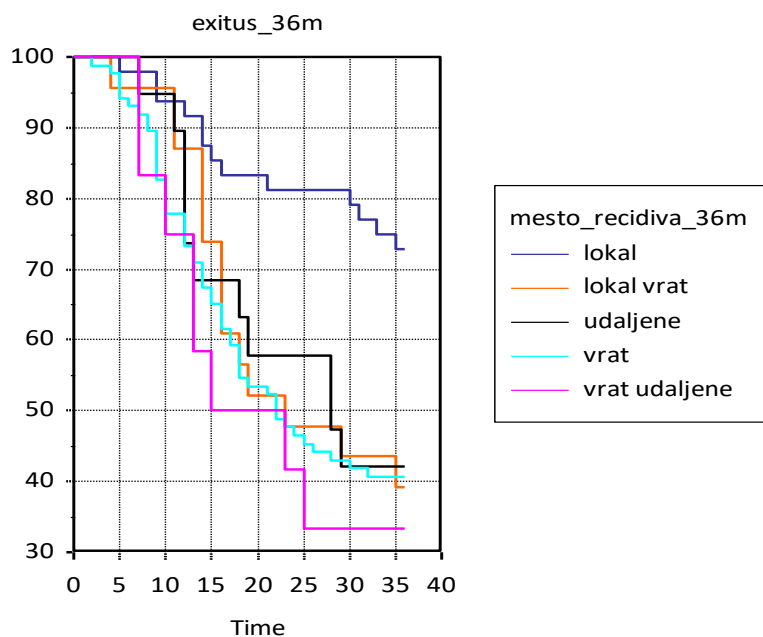
## 4.1.9.7. Укупно преживљавање у односу на појаву рецидива

- Анализа укупног преживљавања у односу на појаву рецидива, места рецидива, рецидива у односу на тип примењене ларингектомије као и односу на крајњи третман рецидива јер приказана следећом табелом и графиконима.

Табела 144. OS у односу на рецидив и карактеристике рецидива

Рецидив и карактеристике рецидива		Preživljavanje 36m		
		N	OS %	p
Рецидив	да	191	47.64	<b>0.0001</b>
	не	653	92.34	
Место рецидива	локал	48	72.91	<b>0.0053</b>
	врат	86	40.69	
	удаљена	18	38.88	
	остало	4	25.00	
	локал и врат	23	39.13	
	врат и удаљена	12	33.33	
Хордектомија	Рецидив	16	81.21	<b>0.0001</b>
	Без рецидива	138	99.24	
Хемиларингектомија	Рецидив	18	66.51	<b>0.0006</b>
	Без рецидива	79	94.81	
Фронталатерална л.	Рецидив	7	57.14	<b>0.0001</b>
	Без рецидива	45	97.71	
Супраглотична л.	Рецидив	24	62.54	<b>0.0047</b>
	Без рецидива	58	87.94	
Тотална ларингект.	Рецидив	76	34.10	<b>0.0001</b>
	Без рецидива	199	87.25	
Near total ларинг.	Рецидив	9	44.38	<b>0.0019</b>
	Без рецидива	29	89.71	
Фаринголаринге.	Рецидив	21	28.63	<b>0.0001</b>
	Без рецидива	21	90.35	
Крајњи третман рецидива	Тотална ларингект.	22	63.46	0.5147
	Дисекција	42	52.41	
	Зрачна терапија	9	44.42	
	Хемотерапија	23	43.23	

Графикон 107. OS у односу на место појаве рецидива



## 4.1.10. Испитивање потенцијалних предиктора крајњег исхода

- Испитивањем потенцијалних предиктора крајњег исхода идентификовани су као предиктори са високим нивоом статистичке значајности: примарна локализација туморског процеса, стадијум и појава рецидива, док су T и N категорија предиктори исхода статистички значајног нивоа. Резултати су приказани следећом табелом.

Табела 145. Мултифакторијална (Cox регресија) анализа предиктора исхода

Предиктор	95% CI	p
Примарна локализација	-0.8116 to -0.1580	<b>0.0038</b>
T	-0.3171 to -0.0374	<b>0.0135</b>
N	-0.6411 to -0.0321	<b>0.0311</b>
G	-0.2977 to 0.2788	0.9490
Стадијум	0.8098 to -0.3534	<b>0.0000</b>
Екстракапсуларно ширење	-0.8604 to 1.1747	0.7633
Периваск./перинеур. инф.	-0.8742 to 1.1617	0.7831
Индикација за ТСТ	-0.6123 to 0.3199	0.5408
Рецидив	0.2875 to 0.9929	<b>0.0004</b>

## 4.2. Резултати проспективне студије функционалног испитивања гласа и гутања

### 4.2.1. Анализа гласа

- Анализа гласа у склопу проспективне студије подразумевала је испитивање параметара гласа код 85 испитаника чија је структура по типу начињене ларингектомије и полу приказана следећом табелом.

Табела 146. Структура испитаника по типу начињене ларингектомије и полу.

Тип ларингектомије	N	Пол	
		Мушки	Женски
Ендоск. хордектомија	31 (36.5%)	25	6
ОРНЛ тип I	16 (18.8%)	9	7
Парцијалне вертикалне	14 (16.5%)	13	1
ОРНЛ тип IIa	8 (9.4%)	6	2
Тотална л.	16 (18.8%)	16	0
Укупно	85 (100.0%)	69	16

- Код 31/85 (36.5%) испитаника је начињена хордектомија. Тип начињене хордектомије је приказан у следећој табели.

Табела 147. Дистрибуција испитаника по типу начињене хордектомије.

Тип хордектомије	N
Хордектомија тип I	4 (12.9%)
Хордектомија тип II	5 (16.12%)
Хордектомија тип III	16 (51.61%)
Хордектомија тип IV	3 (9.68%)
Хордектомија тип Vc	1 (3.23%)
Хордектомија тип VI	2 (6.45%)
Укупно	31 (100%)

- У групи испитаника са начињеном парцијалном вертикалном ларингектомијом има 14/85 (16.5%) испитаника. Хемиларингектомија је начињена код 9/14 (64.29%), а фронтолатерална ларингектомија код 5/14 (35.71%).
- Анализа старости испитаника проспективне студије у односу на тип начињене ларингектомије је приказан следећом табелом. Не постоји статистички значајна разлика у годинама старости испитаника и типу начињене ларингектомије.

Табела 148. Старост испитаника и тип начињене ларингектомије

Тип ларингектомије	N	$\bar{X}$	SD	мин	макс	F	p
Ендоск. хордектомија	31	60.258	9.174	40	75	1.067	0.378
ОРНЛ тип I	16	63.625	7.393	44	74		
Парц. вертикалне	14	61.714	7.457	41	70		
ОРНЛ тип IIa	8	66.375	6.457	60	78		
Тотална л.	16	63.375	10.046	40	77		
Укупно	85	62.294	8.583	40	78		

- Анализа разлике у самоцењивању гласа преоперативно и пострехабилитационо као и разлике оцењивања гласа преоперативно и пострехабилитационо од стране испитивача у односу на тип начињене ларингектомије је приказана следећом табелом.

Табела 149. Оцењивање гласа преоперативно и пострехабилитационо у односу на тип ларингектомије

	N	Оцена гласа испитаник		p	Оцена гласа испитивач		p
		Преопер.	Постреха.		Преопер.	Постреха.	
Ендо. хордект.	31	2.645	3.064	<b>0.014</b>	2.355	2.742	<b>0.043</b>
ОРНЛ тип I	16	4.062	4.687	<b>0.007</b>	3.750	4.312	<b>0.002</b>
Парц. вертик. л	14	2.429	2.357	0.335	2.142	1.714	<b>0.027</b>
ОРНЛ тип IIa	8	2.750	2.875	0.684	2.250	2.125	0.762
Тотална л.	16	2.562	3.437*	<b>0.003*</b>	2.312	3.375*	<b>0.000*</b>
Укупно	85	2.870	3.305	<b>0.0001</b>	2.564	2.929	<b>0.0013</b>

Напомена \*: пострехабилитациона оцена гласа након начињене тоталне ларингектомије подразумева оцену езофагеалног гласа и трахеоезофагеалног гласа.

- Анализа разлике у оцењивању гласа од стране испитаника и испитивача, преоперативно и пострехабилитационо, а у односу на тип начињене ларингектомије је приказана следећом табелом.

Табела 150. Оцењивање гласа од стране испитаника и испитивача у односу на тип начињене ларингектомије преоперативно и након рехабилитације

	N	Преоперативна оцена		p	Пострехаб. оцена		p
		Испитаник	Испитивач		Испитаник	Испитивач	
Ендо. хордект.	31	2.645	2.355	0.344	3.064	2.742	0.067
ОРНЛ тип I	16	4.062	3.750	0.489	4.687	4.312	0.167
Парц. вертик. л.	14	2.428	2.142	0.409	2.357	1.714	0.052
ОРНЛ тип IIa	8	2.750	2.250	0.350	2.875	2.125	0.124
Тотална л.	16	2.562	2.312	0.495	3.437	3.375	0.879
Укупно	85	2.870	2.564	<b>0.000</b>	3.305	2.9294	<b>0.000</b>

- Анализа максималног фонацијског времена за вокал „А” (МРТ), преоперативно и након завршене рехабилитације, међу испитаницима са начињеним различитим типовима ларингектомија је приказана у следећој табели.

Табела 151. МРТ „А” преоперативно и пострехабилитационо у односу на тип ларингектомије

	N	МРТ А						p
		Преоперативни МРТ			Пострехабилитац. МРТ			
		$\bar{X}$	SD	Мин/макс	$\bar{X}$	SD	Мин/макс	
Ендо. хордект.	31	15.516	7.284	7/41	17.032	6.236	7/33	<b>0.041</b>
ОРНЛ тип I	16	16.500	6.511	6/30	18.875	4.884	11/27	<b>0.004</b>
Парц. вертикал. л	14	11.071	6.157	3/25	10.071	3.173	5/15	0.468
ОРНЛ тип IIa	8	16.125	5.592	10/26	10.625	1.922	8/14	<b>0.012</b>
Тотална л.*	16	17.875	9.945	4/40	3.500	6.180	1/19	<b>0.000</b>
Укупно	85	15.470	7.564	3/41	13.317	7.365	1/33	<b>0.010</b>

\* Подразумева вредности и болесника са езофагусним гласом и трахеоезофагусним гласом

- У склопу објективне акустичке анализе гласа начињена је анализа разлике вредности F0 параметра преоперативно и након завршене рехабилитације а по типу начињене ларингектомије и резултати су приказани табеларно.

Табела 152. F0 преоперативно и пострехабилитационо у односу на тип ларингектомије

	N	F0						p
		Преоперативни F0			Након рехабилитације F0			
		$\bar{X}$	SD	Мин/макс	$\bar{X}$	SD	Мин/макс	
Ендо. хордект.	31	133.29	36.555	76 /206	139.03	30.923	98/216	<b>0.038</b>
ОРНЛ тип I	16	141.68	31.455	100/199	144.19	32.025	105/201	0.054
Парц. вертикал. л	14	143.50	31.709	100/210	149.50	29.048	98/210	0.312
ОРНЛ тип IIa	8	150.75	25.240	118/197	103.00	11.489	89/117	<b>0.002</b>
Тотална л.*	8	101.29	14.962	77/123	87.00	8.518	78/89	<b>0.019</b>
Укупно	77	135.02	34.166	76/210	132.86	33.937	78/216	0.417

\* Подразумева вредности F0 и болесника са езофагусним гласом и трахеоезофагусним гласом којима је била могућа компјутерска обрада гласа

- Приказ вредности пострехабилитационе хабиуталне фреквенције F0 по полу и типу начињене ларингектомије је дат следећом табелом.

Табела 153. Пострехабилитациона F0 у односу на пол и тип ларингектомије

	N	Пострехабилитациона F0							
		Мушки пол				Женски пол			
		$\bar{X}$	SD	Мин/макс	N	$\bar{X}$	SD	Мин/макс	N
Ендо. хордект.	31	128.20	20.806	98/181	25	184.16	25.039	141/216	6
ОРНЛ тип I	16	120.22	17.519	105/163	9	175.0	13.626	162/201	7
Парц. вертикал. л	14	149.70	30.225	98/210	13	147.0			1
ОРНЛ тип IIa	8	104.50	12.045	89/117	6	98.500	12.021	90/107	2
Тотална л.	8	87.00	8.518	78/89	8				0
Укупно	77	123.87	28.114	78/210	61	167.12	33.059	90/216	16

- Анализа разлике *Jitter* параметра код испитаника преоперативно и пострехабилитационо по типу начињене ларингектомије је приказана следећом табелом.

Табела 154. *Jitter* параметар преоперативно и пострехабилитационо и тип ларингектомије

	N	<i>Jitter</i> %						p
		Преоперативни <i>Jitter</i> %			Пострехаб. <i>Jitter</i> %			
		$\bar{X}$	SD	Мин/макс	$\bar{X}$	SD	Мин/макс	
Ендо. хордект.	31	1.726	1.567	0.24/5.73	0.734	0.387	0.33/1.85	<b>0.000</b>
ОРНЛ тип I	16	0.450	0.221	0.13/1.05	0.363	0.155	0.16/0.74	0.051
Парц. вертикал. л	14	1.561	0.683	0.49/2.85	1.533	0.670	0.39/2.93	0.811
ОРНЛ тип IIa	8	2.093	2.233	0.28/7.25	1.590	1.219	0.49/3.61	0.613
Тотална л.	8	2.261	3.388	0.25/8.60	2.405	1.048	0.95/4.63	0.917
Укупно	77	1.524	1.711	0.12/8.60	1.065	0.886	0.16/4.63	<b>0.024</b>

- Анализа разлике *Shimmer* параметра код испитаника преоперативно и пострехабилитационо по типу начињене ларингектомије је приказана следећом табелом.

Табела 155. *Shimmer* параметар преоперативно и пострехабилитационо и тип ларингектомије

	N	<i>Shimmer</i> %						p
		Преоперат. <i>Shimmer</i> %			Пострехаб. <i>Shimmer</i> %			
		$\bar{X}$	SD	Мин/макс	$\bar{X}$	SD	Мин/макс	
Ендо. хордект.	31	6.961	5.166	0.66/18.6	3.981	1.775	0.56/7.65	<b>0.000</b>
ОРНЛ тип I	16	2.879	1.542	0.74/7.27	2.101	0.831	0.93/3.90	<b>0.032</b>
Парц. вертикал. л	14	5.513	3.012	1.65/11.6	3.058	1.762	1.04/5.90	<b>0.000</b>
ОРНЛ тип IIa	8	5.627	0.679	4.51/6.78	6.752	2.255	3.53/9.84	0.169
Тотална л.	8	3.389	2.012	1.21/6.63	2.607	0.382	1.97/3.04	0.330
Укупно	77	5.339	3.966	0.66/18.6	3.568	2.032	0.56/9.84	<b>0.000</b>

- Анализа параметра HNR (*Harmonic to noise ratio*) код испитаника преоперативно и пострехабилитационо по типу начињене ларингектомије је приказана следећом табелом.

Табела 156. HNR параметар преоперативно и пострехабилитационо и тип ларингектомије

	N	HNR						p
		Преоперативни HNR			Пострехаб. HNR			
		$\bar{X}$	SD	Мин/макс	$\bar{X}$	SD	Мин/макс	
Ендо. хордект.	31	9.851	6.095	0.44/22.5	13.905	5.685	4.94/25.9	<b>0.000</b>
ОРНЛ тип I	16	15.923	2.947	12.4/21.3	18.247	3.404	12.5/23.0	<b>0.000</b>
Парц. вертикал. л	14	6.773	4.197	0.36/13.7	15.246	3.394	9.9/21.1	<b>0.000</b>
ОРНЛ тип IIa	8	7.580	5.892	0.10/14.9	7.294	4.382	2.7/14.8	0.887
Тотална л.	8	7.076	6.619	0.70/17.9	10.608	2.953	6.9/15.67	0.187
Укупно	77	10.029	6.120	0.10/22.5	14.022	5.442	2.7/25.9	<b>0.000</b>

- Приказ вредности VHI (*Voice Handicap Index*) испитаника и типа начињених ларингектомија је дат следећом табелом.

Табела 157. VHI индекс и тип ларингектомије

	N	VHI			
		F	P	E	G
Ендо. хордектомије	31	11.45	12.35	4.38	28.19
ОРНЛ тип I	16	3.62	3.25	2.06	8.69
Парц. вертикал. л.	14	20.71	20.00	14.28	55.07
ОРНЛ тип IIa	8	21.00	20.87	17.25	59.12
Тотална ларинг.	16	21.06	24.69	12.25	57.75
Укупно	85	14.21	15.02	8.27	37.42

- Анализа разлике субјективних и објективних акустичких параметара испитаника којима је начињена хордектомија тип I, II и III у односу на групу испитаника са начињеном хордектомијом тип IV, V и VI је дата у следећој табели.

Табела 158. Анализа субјективних и објективних преоперативних и пострехабилитационих параметара хордектомија

	Хордектомија тип I, II, III			Хордектомија тип IV, V, VI		
	N	$\bar{X}$	p	N	$\bar{X}$	p
Оцена болесник	25	3.12	0.169	6	2.83	0.092
Оцена испитивач	25	2.84		6	2.33	
МРТ преоперативно	25	16.32	0.308	6	12.17	0.765
МРТ након рехаб.	25	18.32		6	11.67	
F0 преоперативно	25	133.56	0.539	6	132.17	0.625
F0 након рехаб.	25	139.72		6	136.17	
Jitter преоперативно	25	1.873	<b>0.002</b>	6	1.114	0.245
Jitter након рехабилит.	25	0.712		6	0.828	



<i>Shimmer</i> преоператив.	25	6.726	<b>0.006</b>	6	7.94	0.271
<i>Shimmer</i> након рехаб.	25	3.765		6	4.88	
HNR преоперативно	25	9.541	<b>0.000</b>	6	11.141	0.300
HNR након рехабилит.	25	14.198		6	12.685	

Табела 159. Компаративна анализа субјективних и објективних параметара гласа испитаника са начињеним хордектомијама

	Хордект. тип I, II, III		Хордект тип. IV, V, VI		P
	N	$\bar{X}$	N	$\bar{X}$	
Оцена болесник	25	3.12	6	2.83	0.362
Оцена испитивач	25	2.84	6	2.33	0.103
MPT након рехабилитац.	25	18.32	6	11.67	<b>0.016</b>
F0 након рехабилитације	25	139.72	6	136.17	0.805
<i>Jitter</i> након рехабилит.	25	0.712	6	0.828	0.518
<i>Shimmer</i> након рехаб.	25	3.765	6	4.88	0.171
HNR након рехабилит.	25	14.198	6	12.685	0.567

- Анализа гласа болесника којима је начињена тотална ларингектомија је подразумевала болеснике са уграђеном вокалном протезом и болеснике који су учили езофагеални глас и говор. Резултати анализе су приказани наредним табелама. Код свих болесника који су анализирани није била могућа регистрација параметара објективне акустичке анализе због великог удела шумних компоненти и апериодичности сигнала.

Табела 160. Анализа субјективних и објективних преоперативних и пострехабилитационих параметара езофагеалног и трахеоезофагеалног гласа.

	Езофагеални глас			Трахеоезофагеални глас		
	N	$\bar{X}$	p	N	$\bar{X}$	p
Оцена болесник	13	3.153	0.854	3	4.666	1.000
Оцена испитивач	13	3.076		3	4.666	
MPT преоперативно	13	15.153	<b>0.000</b>	3	29.666	0.066
MPT након рехаб.	13	1.923		3	10.333	
F0 преоперативно	5	97.66	0.096	3	98.00	0.774
F0 након рехаб.	5	81.00		3	97.00	
<i>Jitter</i> преоперативно	5	3.359	0.667	3	2.101	0.174
<i>Jitter</i> након рехаб.	5	2.404		3	2.406	
<i>Shimmer</i> преоператив.	5	4.217	0.171	3	2.009	<b>0.049</b>
<i>Shimmer</i> након рехаб.	5	2.535		3	2.727	
HNR преоперативно	5	6.104	0.148	3	8.695	0.719
HNR након рехабилит.	5	10.275		3	11.163	

Табела 161. Компаративна анализа субјективних и објективних параметара гласа испитаника са езофагеалним и трахеоезофагеалним гласом

	Езофагеални глас		Трахеоезофаг. глас		p
	N	$\bar{X}$	N	$\bar{X}$	
Оцена болесник	13	3.153	3	4.666	<b>0.035</b>
Оцена испитивач	13	3.076	3	4.666	<b>0.024</b>
MPT након рехаб.	13	1.923	3	17.000	<b>0.000</b>
F0 након рехаб.	5	81.000	3	97.000	<b>0.000</b>
Jitter након рехаб.	5	2.404	3	2.406	0.998
Shimmer након рехаб.	5	2.535	3	2.727	0.535
HNR након рехабилит	5	10.275	3	11.163	0.713

- Анализа вредности VHI скова код испитаника са езофагеалним и трахеоезофагеалним гласом је представљена следећим табелама.

Табела 162. VHI G скор испитаника са езофагеалним и трахеоезофагеалним гласом

	VHI G					p
	N	$\bar{X}$	SD	Мин	Макс	
Езофагеални глас	13	64.307	29.581	20	100	0.066
Трахеоезофаг. глас	3	29.333	1.527	28	31	
Укупно	16	57.75	29.986	20	100	

Табела 163. VHI P скор испитаника са езофагеалним и трахеоезофагеалним гласом

	VHI P					p
	N	$\bar{X}$	SD	Мин	Макс	
Езофагеални глас	13	28.153	11.929	9	43	<b>0.0205</b>
Трахеоезофаг. глас	3	9.666	0.577	9	10	
Укупно	16	24.687	13.016	9	43	

Табела 164. VHI F скор испитаника са езофагеалним и трахеоезофагеалним гласом

	VHI F					p
	N	$\bar{X}$	SD	Мин	Макс	
Езофагеални глас	13	23.307	11.361	5	38	0.097
Трахеоезофаг. глас	3	11.333	0.577	11	12	
Укупно	16	21.062	11.251	5	38	

Табела 165. VHI E скор испитаника са езофагеалним и трахеоезофагеалним гласом

	VHI E					p
	N	$\bar{X}$	SD	Мин	Макс	
Езофагеални глас	13	13.153	7.840	1	25	0.3183
Трахеоезофаг. глас	3	8.333	1.154	7	9	
Укупно	16	12.250	7.289	1	25	

- Компаративна анализа разлике субјективне процене гласа, вредности оцене добијене самооцењивањем и од стране испитивача, у односу на тип начињене ларингектомије је дата следећом табелом.

Табела 166. Субјективна процена гласа и тип ларингектомије

	N	Субјективна процена гласа			
		Оцена гласа испитаник		Оцена гласа испитивач	
		$\bar{X}$	p	$\bar{X}$	p
Ендо. хордектомије	31	3.0645	<b>0.001</b>	2.7419	<b>0.001</b>
ОРНЛ тип I	16	4.6875		4.3125	
Парц. вертик. ларинг.	14	2.3571		1.7143	
ОРНЛ тип IIa	8	2.8750		2.1250	
Тотална ларингект.	16	3.4375		3.3750	
Укупно	85	3.305		2.9294	

- Компаративна анализа параметара објективне акустичке анализе гласа (MPT „А”, F0, Jitter, Shimmer, HNR) у односу на тип начињене ларингектомије је приказана следећом табелом.

Табела 167. Параметри објективне акустичке анализе гласа и тип ларингектомије

	N	Објективна акустичка анализа гласа									
		MPT		F0		Jitter%		Shimmer%		HNR	
		$\bar{X}$	p	$\bar{X}$	p	$\bar{X}$	p	$\bar{X}$	p	$\bar{X}$	p
Ендо. хорд.	31	17.032	<b>0.001</b>	139.03	<b>0.001</b>	0.734	<b>0.001</b>	3.981	<b>0.001</b>	13.90	<b>0.001</b>
ОРНЛ тип I	16	18.875		144.19		0.363		2.101		18.25	
Парц. верт. л	14	10.071		149.50		1.530		3.058		15.25	
ОРНЛ тип IIa	8	10.625		103.00		1.590		6.752		7.294	
Тотална л.*	8	3.500		87.00		2.405		2.607		10.608	
Укупно	77	13.317		132.86		1.065		3.568		14.022	

Напомена: У групи испитаника са начињеним тоталним ларингектомијама има 8 испитаника што је редуковани број због ограничења софтвера да региструје поменуте параметре објективне анализе.

- Компаративна анализа VHI скова у односу на тип примењене ларингектомије је приказана следећом табелом.

Табела 168. Компарација VHI у односу на тип ларингектомије

	N	VHI							
		G		F		P		E	
		$\bar{X}$	p	$\bar{X}$	p	$\bar{X}$	p	$\bar{X}$	p
Ендо. хордект.	31	28.19	<b>0.001</b>	11.45	<b>0.001</b>	12.35	<b>0.001</b>	4.38	<b>0.001</b>
ОРНЛ тип I	16	8.68		3.625		3.250		2.062	
Парц. вертик. л	14	55.07		20.71		20.00		14.28	
ОРНЛ тип IIa	8	59.12		21.00		20.87		17.25	
Тотална л.	16	57.75		21.06		24.69		12.25	
Укупно	85	37.42		14.21		15.02		8.270	

## 4.2.2. Анализа гутања

- Анализа разлике оцене гутања у односу на примењени тип ларингектомије је приказана следећом табелом.

Табела 169. Оцена гутања и тип ларингектомије

	Оцена гутања					p
	N	$\bar{X}$	SD	Мин	Макс	
Ендоскопске хордектомије	31	4.903	0.300	4	5	<b>0.001</b>
ОРНЛ тип I	16	4.250	0.683	3	5	
Парцијалне верт. ларингект.	14	4.929	0.267	4	5	
ОРНЛ тип IIa	8	4.125	0.354	4	5	
Тоталне ларингектомије	16	4.687	0.478	4	5	
Укупно	85	4.670	0.520	3	5	

- Приказ учесталости деглутационих тегоба испитаника у односу на тип примењене ларингектомије је дат табеларно.

Табела 170. Деглутационе тегобе испитаника и тип ларингектомије

	N	Тегобе			
		Отежано гутање		Кашаљ	Осећај страног тела
		Чврсте хране	Течности		
Ендо. хордектомије	31	1 (3.23%)	1 (3.23%)	1 (3.23%)	2 (6.45%)
ОРНЛ тип I	16	3 (18.75%)	8 (50.0%)	8 (50.0%)	0 (0.0%)
Парцијалне верт. л.	14	0 (0.0%)	1 (7.14%)	1 (7.14%)	0 (0.0%)
ОРНЛ тип IIa	8	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
Тоталне ларингект.	16	3 (23.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (23.1%)
Укупно	85	7 (8.23%)	11 (12.94%)	11 (12.94%)	5 (5.88%)

- Анализа вредности DHI скорa у односу на примењени тип ларингектомије након комплетно завршене рехабилитације гутања је приказана следећим табелама.

Табела 171. DHI G скор и тип ларингектомије

	DHI G					p
	N	$\bar{X}$	SD	Мин	Макс	
Ендоскопске хордектомије	31	3.709	2.957	1	13	<b>0.001</b>
ОРНЛ тип I	16	22.937	6.617	11	35	
Парцијалне верт. ларингект.	14	8.000	3.721	4	18	
ОРНЛ тип IIa	8	30.00	7.289	22	42	
Тоталне ларингектомије	16	15.937	4.932	9	24	
Укупно	85	12.8111	10.287	1	42	

Табела 172. DHI P скор и тип ларингектомије

	<b>DHI P</b>					<b>p</b>
	N	$\bar{X}$	SD	Мин	Макс	
Ендоскопске хордектомије	31	2.225	1.764	0	7	<b>0.001</b>
ОРНЛ тип I	16	7.875	2.753	3	13	
Парцијалне верт. ларингект.	14	3.357	1.081	2	5	
ОРНЛ тип IIa	8	12.625	2.326	11	18	
Тоталне ларингектомије	16	5.125	1.784	2	8	
Укупно	85	5.0000	3.751	0	18	

Табела 173. DHI F скор и тип ларингектомије

	<b>DHI F</b>					<b>p</b>
	N	$\bar{X}$	SD	Мин	Макс	
Ендоскопске хордектомије	31	1.226	1.087	0	4	<b>0.001</b>
ОРНЛ тип I	16	10.937	3.855	4	17	
Парцијалне верт. ларингект.	14	3.142	1.099	2	5	
ОРНЛ тип IIa	8	11.875	3.313	8	16	
Тоталне ларингектомије	16	4.750	1.844	2	8	
Укупно	85	5.035	4.673	0	17	

Табела 174. DHI E скор и тип ларингектомије

	<b>DHI E</b>					<b>p</b>
	N	$\bar{X}$	SD	Мин	Макс	
Ендоскопске хордектомије	31	0.229	0.497	0	2	<b>0.001</b>
ОРНЛ тип I	16	4.125	3.008	1	13	
Парцијалне верт. ларингект.	14	1.142	1.027	0	3	
ОРНЛ тип IIa	8	5.500	2.563	2	9	
Тоталне ларингектомије	16	6.062	2.670	2	11	
Укупно	85	2.705	3.105	0	13	

## 5. ДИСКУСИЈА

Карцином ларинкса представља једини карцином у групи од 23 праћених различитих карцинома код кога у последњим декадама није дошло до смањења морталитета. Разлози за такво стање још увек нису јасно дефинисани и Hoffman и сар. сматрају да су последица експанзије нехируршких метода лечења ларингеалног карцинома.<sup>8</sup> Студија „*Department of Veteran Affairs Laryngeal Cancer Study Group*“ је афирмисала нехируршке методе лечења и у неким центрима представља једини облик примарног третмана ларингеалног карцинома.<sup>12</sup> Последњих година је приметан тренд афирмације хируршких метода лечења ларингеалних карцинома како због своје ефективности тако и због развоја компликација на примењену зрачну и хемотерапију.<sup>11</sup> Хируршки приступ у лечењу ларингеалног карцинома игра значајну улогу. Њиме се постиже боља контрола болести, применом реконструкције се постижу задовољавајући функционални резултати а избегавају се негативни ефекти хеморадиотерапије (цит. Nörman)<sup>2</sup>. У Србији је хируршка терапија, примарна терапија ларингеалних карцинома. Успешност било ког терапијског модела одређују онколошки и функционални резултати лечења.

Онколошки резултати лечења се превасходно односе на преживљавање болесника са ларингеалним карциномом који су подвргнути неком терапијском протоколу, појава рецидива и преживљавање без болести (DFS). Укупно преживљавање (OS) за одређени период посматрања, представља проценат оболелих од ларингеалног карцинома који неће доживети смрт у посматраном периоду. Смрт од болести али и сви други узроци смрти без обзира да ли су они уско везани за основну болест или не одређује укупно преживљавање. Утицај основне болести на преживљавање уз искључивање свих осталих узрока смртности који нису везани за основну болест представља специфично онколошко преживљавање. Овом студијом је анализирано трогодишње укупно преживљавање примарно оперисаних болесника са ларингеалним карциномом. Појава рецидива, локалног, регионалног или удаљених метастаза компромитује преживљавање. Период до појаве рецидива се дефинише као период без болести и у склопу испитивања онколошких резултата се дефинише као проценат испитаника након примарног третмана ларингеалног карцинома без било каквих симптома или знакова постојања тумора и назива се преживљавање без болести

(DFS). Овом студијом је анализирано DFS у периоду од три године након примарног оперативног лечења ларингеалног карцинома.

Функције ларинкса бивају ледиране применом било којег терапијског модела лечења ларингеалног карцинома. Став да зрачна терапија са хемотерапијом постиже боље функционалне резултате у односу на хируршко лечења ларингеалних карцинома је афирмисан од бројних аутора. Појава ране и касне токсичности услед зрачне терапије, онколошки резултати нехируршких модела лечења као и функционални резултати који се постижу хируршким техникама су наметнули став да се улога хирургије у терапији ларингеалних карцинома мора ревидирати (цитат Ferlito).<sup>3</sup> Како постоји несклад између центара које фаворизују одређени модел лечења Ang и сар. наводе да је потребно спровести истраживање модела лечења и функционалних резултата.<sup>22</sup> De Santo сматра да компромиси који се чине из емотивних разлога а зарад продукције гласа природним путем могу довести до умирања пацијената које се не би десило да је практикована тотална ларингектомија. С'тога не треба одбацити хирургију у третману ларингеалног карцинома.<sup>17</sup>

Студија се већим делом бави ретроспективном анализом онколошких резултата лечених пацијената у једанаестогодишњем периоду, али садржи и проспективни део у којем су испитивани функционални резултати, стање гласа и гутања, након примарно хируршке терапије ларингеалног карцинома.

## **5.1. Ретроспективна анализа онколошких резултата лечења карцинома ларинкса**

Онколошки резултати лечења су анализирани ретроспективном студијом 844 оперисаних испитаника због ларингеалног карцинома.

### **5.1.1. Социодемографски подаци испитаника**

Социодемографске карактеристике испитаника су дате за категорије пол, старост, стручна спрема и присуства штетних навика.

#### **5.1.1.1. Структура испитаника по полу**

Анализа испитаника по полу је показала да је 89.3% испитаника мушког пола и 10.7% испитаника женског пола, што представља однос од 8:1 у корист мушкараца.

Однос испитаника по полу је различит географски. У свету се најчешће однос међу полом креће од 5:1 до 20:1. По SEER бази у САД-у однос међу полом је 5:1.<sup>4,49</sup> Spector наводи 8.5:1, Giovanni налази однос од 41:1 у Француској, Markou 30:1 у Грчкој.<sup>6,135,136</sup> У Србији Крејовић наводи однос 56:1.<sup>23</sup> У Војводини однос према полу је различит и по студијама се креће од: 10:1 Јовић, 9:1 Мумовић, 7:1 Драгичевић.<sup>18,24,132</sup>

Разлика међу полом је евидентна и међу различитим регионима и деловима света. Тренд смањења разлике међу полом се објашњава све чешћим конзумирањем дувана код жена. Како се дувански дим сматра једним од најзначајнијих етиолошких фактора у настанку карцинома овај закључак се намеће као логичан.

#### 5.1.1.2. Старосна структура испитаника

Просечна старост испитаника је 60.5 година. Најмлађи болесник је имао 37 година а најстарији 88 година. Највећи број испитаника са ларингеалним карциномом је био у интервалној групи 55-59 година старости и чине 23.1% од укупног броја испитаника. Од укупног броја испитаника, 89.45% је старије од 50 година. Овакви резултати су сагласни са резултатима других аутора везаних за старосну структуру болесника са ларингеалним карциномом. Spector налази у студији од 2550 испитаника просечну старост 59.8 година где је најмлађи имао 21 а најстарији 94 година.<sup>135</sup> „Ларингеални карцином је болест 6. и 7. деценије живота”(цитат Јовић).<sup>18</sup> Мумовић налази 80% оболелих у распону 50-70 година што је скоро идентичан резултат у овој анализи.<sup>24</sup> Крејовић у серији од 460 пацијената налази најмлађег пацијента од 21 године и најстаријег од 80 година.<sup>23</sup> Markou налази у анализи од 1088 болесника просечну старост од 62,1 годину и 70% је у шестој и седмој деценији живота.<sup>136</sup> Митровић налази просек од 55.3 године.<sup>137</sup> Свакако се закључује да је ларингеални карцином болест старије животне доби, доминантно 6. и 7. деценије живота. Медијана од 60 година нам показује да је подједнаки број испитаника старијих и млађих од 60 година.

**Испитаници мушког пола су значајно старији од испитаника женског пола.** Просечна старост мушкараца је 60.8 година а жена 58.1. Gallus и сар. налазе да је код жена специфичан фактор и дијета којом се не уносе одређени нутритивни агенси те последично долази до ранијег развоја карцинома.<sup>138</sup> Такође, болести житне жлезде код



жена су чешће па је и терапија радиоактивним јодом један од фактора који доприноси канцерогенези. Доминантан фактор је време јављања лекару у односу на тегобе па се жене са ларингеалним карциномом региструју млађе од мушкараца. Однос међу полом и интервална дистрибуција је идентична као и за општу популацију и представља 83.3% испитаника женског пола које су старије од 50 година као и 90.2% испитаника мушког пола који су старије од 50 година. С'обзиром на овакву заступљеност закључује се да је ларингеални карцином болест 6 и 7. деценије живота.

У студији је најмлађи пацијент имао 38 година. Литературно нема пуно података о ларингеалним карциномима у млађој животној доби. Rutt налази 99 пацијената млађих од 30 година у периоду праћења од 30 година и закључује да су код њих најзначајнији етиолошки фактори у развоју карцинома ларингеални папиломи и терапија зрачењем због папилома.<sup>139</sup>

#### 5.1.1.3. Присуство штетних навика испитаника

Пушење дувана представља један од најважнијих ризико фактора у настанку ларингеалног карцинома. На настанак болести утицаја има како дужина пушачког стажа тако и укупна доза конзумације.<sup>140</sup> Према подацима из других студија преко 95% ларингеалног карцинома је повезано са пушењем и то нарочито глотисни карцином.<sup>141</sup> У студији је од укупног броја испитаника активних пушача 84%, 10% су бивши пушачи а 6% су непушачи. Код испитаника мушког пола 5.3% су непушачи а код испитаника женског пола 1.1%. Markou и сар. налазе 5.6% непушача код испитаника са ларингеалним карциномом.<sup>136</sup>

Просечна дужина пушачког стажа је 33.13 година. Најкраће пуши испитаник са 8 година пушачког стажа а најдуже је 60 година пушачког стажа. У односу на пол, не постоји значајна разлика у дужини пушачког стажа,  $p=0.2319$ . Бројним студијама је објашњена веза између штетних састојака дуванског дима и развоја ларингеалног карцинома.<sup>138</sup> Како је просечно време пушења преко 30 година закључује се да је потребно дуже време да се акумулирају штетни ефекти дуванског дима и започне канцерогенеза.

Просечан број попушених цигарета дневно код испитаника је 28. Најмање попушених цигарета дневно је 10, а највише 90. **Постоји значајна разлика у броју**

попушених цигарета дневно међу испитаницима мушког и женског пола. Мушкарци пуше просечно 29 цигарета дневно а жене 25. Највише испитаника 41.56% је у интервалу 20-30 попушених цигарета дневно. Ови резултати су различити географски. Грци као народ са израженим пушачким навикама се не разликују од наших испитаника по броју попушених цигарета дневно, где по студији Gallus-а 53.3% испитаника пуши више од 30 цигарета дневно, док је у овој студији 51.6%.<sup>138</sup>

Конзумација алкохола је значајан фактор у настанку ларингеалног карцинома и пропорционално је повезан са дужином и количином узимања алкохола.<sup>142</sup> У студији од укупног броја испитаника 28% конзумира алкохол. У овој анализи су само испитаници који су дали одговор да значајно конзумирају алкохол. **Постоји значајна разлика** у навици конзумирања алкохола међу испитаницима мушког и женског пола. Укупно 29.9% мушкараца конзумира алкохол и 8.9% жена конзумира алкохол. Gallus и сар. су нашли везу између конзумирања алкохола и ларингеалног карцинома код жена али она није толико јака као конзумација дувана.<sup>138</sup>

Постоји значајна разлика у удруженим штетним навикама испитаника у конзумацији дувана и алкохола. Највише испитаника, њих 58.9%, пуши и не конзумира алкохол, 25.2% испитаника пуши и конзумира алкохол, а 0.9% конзумирају алкохол а нису пушачи. Постојање удружених навика указује на доминантну улогу пушења као значајног етиолошког фактора у настанку ларингеалног карцинома, док је конзумација алкохола кофактор у настанку ларингеалног карцинома. Како су у овој студији испитаници категорисани као конзументи алкохола и то једино ако конзумирају знатну количину алкохола, резултат ове студије није компарабилан са резултатима других аутора на популацији истог поднебља.<sup>24,132</sup>

#### 5.1.1.4. Степен образовања испитаника

Степен образовања је узет у анализу због испитивања штетног утицаја радне околине, штетних навика и степена унапредовалости тумора где би степен стручне спреме могао да покаже да испитаници са бољим образовањем раде у мање штетним условима, социјално су одговорнији и јављају се на преглед лекару са првим тегобама. Од укупног броја испитаника 45% је нижег образовања, 47% средњег, 2% вишег и 6% високог образовања. Степен образовања се показао као важна детерминанта у

присуству штетних навика. Са порастом степена образовања смањује се број активних пушача. Од испитаника са нижим образовањем њих 86.2% је активних пушача, са средњим образовањем њих 84% је активних пушача, вишим 81.2% и високим 70.6%. Такође, **постоји значајна разлика** у конзумацији алкохола међу испитаницима по питању степена образовања. Испитаници са нижим и високим образовањем знатно чешће конзумирају алкохолна пића од испитаника са средњим и вишим образовањем. Овакав податак треба посматрати у ширем контексту и за његово тумачење је потребно узети у анализу и ставове других медицинских специјалности али и социјалних услова, психологије, утицаја околине, негативних трендова и ратова на западном Балкану.

### 5.1.2. Симптоматологија карцинома ларинкса

У анализи присутних симптома и знакова болести код испитаника са ларингеалним карциномом доминантан знак болести је промуклост са заступљеношћу од 90.6%. Овакву инциденцу наводе и други аутори.<sup>18,23,24</sup> Промуклост као једини знак болести је била присутна код 64.7% испитаника. Промуклост је најчешће удружена са отежаним дисањем код 24.6% испитаника, код 21.2% са отежаним гутањем и чвором на врату код 10.7%. Међу испитаницима млађим од 60 година и старијим од 60 година не постоји разлика у присутној промуклости. Такође, промуклост код испитаника се не разликује значајно ни међу полом нити међу испитаницима који пуше. Код испитаника који конзумирају алкохол **постоји значајно мање**, процентуално, учешће промуклости у односу на оне који не конзумирају алкохол. Како је алкохол важан етиолошки фактор у настанку супраглотисних карцинома ова значајност се може објаснити тиме да код супраглотисних карцинома промуклост није заступљена у истом обиму као и код глотисних карцинома.

Други симптом по учесталости је отежано гутање које је присутно код 27.6% испитаника. Други аутори налазе 35.2% Јовић, 13.1% Мумовић, 3.26% Крејовић.<sup>18,23,24</sup> Код 17.16% испитаника са дисафагијом, отежано гутање је једини симптом. Не постоји значајна разлика у присуству дисфагије међу млађим и старијим испитаницима од 60 година као ни међу полом. **Постоји значајна разлика** у присутном симптому дисфагије међу испитаницима који пуше и конзумирају алкохол. Код испитаника који пуше 29.7% има дисфагију наспрам 10% дисфагије код непушача. Такође и конзумација алкохола је значајно чешћа међу испитаницима са отежаним гутањем и

износи 44% у односу на 23% колико има конзументата алкохола у грипи без отежаног гутања. Отежано гутање је симптом карактеристичани за супраглотисне карциноме и узнатредовале глотисне карциноме те је оваква инциденца очекивана. Алкохол се сматра значајнијим етиолошким фактором у настанку супраглотисних карцинома па је и однос конзументата алкохола код испитаника са симптомом карактеристичним за супраглотисну локализацију логичан.

Отежано дисање је заступљено код 24% испитаника и знатно је заступљеније у односу на друге студије, Мумовић наводи 6.1%, Крејовић 0.65%.<sup>23,24</sup> Овакав однос треба тражити у процени отежаног дисања од стране испитаника и лекара. Субјективна процена од стране испитаника да „теже дишу“ је много учесталија него процена клиничара који тегобу отежано дисање процењује као знак болести. У овој студији су анализирани подаци везани за отежано дисање који су дали испитаници и отуда већа инциденца ове тегобе. Не постоји значајност присутне тегобе отежаног дисања међу испитиваним групама по старости, полу или штетним навикама.

Тегоба чвор на врату је заступљена са 13% и само код 3.6% је била једини знак болести од укупног броја испитаника са том тегобом. Тегоба појаве чвора на врату показује знатно чешћу заступљеност у групи испитаника који конзумирају алкохол 22.2% у односу на 9.5% код испитаника који не конзумирају алкохол. Конзумација алкохола доводи до развоја супраглотисних карцинома који раније дају метастазе и некада је и једини знак болести присуство чвора на врату.

### 5.1.3. Локализација карцинома ларинкса

Локализација туморског процеса је извршена увидом у ресекат. Узнатредовали тумори су класификовани по примарној локализацији. Дистрибуција по примарној локализацији је показала да 72% чине глотисни карциноми, 27% супраглотисни карциноми и 1% субглотисни карциноми. Spector наводи 67% глотисних, 31% супраглотисних и 1.7% субглотисних карцинома.<sup>135</sup> Hoffmann наводи у својој студији 32% супраглотисних и 5% субглотисних карцинома.<sup>8</sup> Петровић у својој студији налази учесталост од 27.34% супраглотисних карцинома.<sup>143</sup> Резултат ове студије се не слаже са резултатом студије Lee-а, да је заступљеност супраглотисних карцинома у земљама бивше Југославије и Финске 60% (цитат Мумовић).<sup>24</sup>

Студијом су анализарани поред примарне локализације туморског процеса и правци ширења ларингеалног карцинома. Глотисних карциноми у 47.4% бивају локализовани на нивоу глотиса у тренутку дијагнозе, ширење примарног глотисног карцинома иде на субглотис у 18.6% и супраглотис у 8.7%. Пробој ларинкса код примарно глотисних карцинома је регистрован у 12.2%. У тренутку дијагнозе је присутно 34.6% супраглотисних карцинома. Шире се на фаринкс и глотис у истом проценту од 13.4%, а у 5.6% је присутан пробој. Како је укупан број субглотисних карцинома 6, није валидан закључак о правцима ширења истих због ограниченог броја испитаника.

Локализација тумора у односу на пол показује статистичку значајности. Супраглотисни карцином је **значајно чешћи** код жена са 40% у односу на мушкарце 25.9%. Овакава заступљеност карцинома међу полом је потврђена од стране више аутора. Van Dijk наводи код мушкараца глотисне карциноме у 68.6%, а супраглотисне у 28.2%, код жена глотисни су са 41.8% заступљени а супраглотисни са 55.0%.<sup>144</sup> Ширење туморског процеса супраглотиса у односу на пол показује значајно чешћу заступљеност карцинома супраглотиса са екстензијом на околне органе код мушкараца. Сви испитаници са супраглотисним карциномом који се проширио на базу језика су мушког пола, а 96.7% испитаника са туморским процесом супраглотиса који се проширио на фаринкс је мушког пола. Код испитаника женског пола је доминантан супраглотисни карцином који је у тренутку дијагнозе локализован.

Године живота испитаника нису значајан фактор у предилекцији тумора за одређену ларинксну локализацију. Просек година живота у групи са супраглотисним и глотисним карциномом се не разликује. Такође, не постоји разлика у учесталости туморског процеса по примарној локализацији у односу на старосну групу млађих и старијих од 60 година.

Постојање штетних навика испитаника **има значајног удела** у локализацији примарног туморског процеса ларинкса. Испитаници са супраглотисним карциномом су знатно чешћи пушачи. Непушача има значајно више у групи са глотисним карциномом. Дужина пушачког стажа у годинама и број попушених цигарета дневно нема утицаја на примарну локализацију туморског процеса. Конзумација алкохола **показује високу статистичку значајност** у предилекционом месту развоју ларингеалног карцинома. Код супраглотисних карцинома 40,7% испитаника конзумира

алкохол. Код глотисних карцинома 23.1% испитаника конзумира алкохол. Ови резултати се слажу са резултатима бројних студија да су штетне навике конзумације дувана и алкохола било појединачно било удружено, синергистички, значајни фактори у настанку карцинома. Алкохол је идентификован као најзначајнији фактор у настанку супраглотисних ларингеалних карцинома што су резултати ове студије и потврдили. Штетни ефекат дуванског дима се дифузно на читавој слузници ларинкса испољава, и не утиче предилекционо на развој глотисних или супраглотисних карцинома, док је дејство алкохола специфичније и испитаници који конзумирају алкохол чешће имају супраглотисне карциноме. Како у овој студији процентуално већи број мушкараца конзумира алкохол од жена а процентуално су супраглотисни карциноми чешћи код жена, у складу са студијама који су спровели Gallus и сар. конзумација алкохола је фактор код мушкараца који може објаснити чешће супраглотисне карциноме и то оне са ширењем на базу језика и фаринкс. Код супраглотисног карцинома код жена конзумација алкохола нема тако јаку везу у његовом развоју као код испитаника мушког пола.<sup>138</sup>

Локализација туморског процеса утиче и на учесталост тегоба испитаника. Студијом је доказана разлика у учесталости појединих тегоба и примарној локализацији тумора. Промуклост је присутна код 99.7% глотисних карцинома док је код супраглотисних карцинома промуклост присутна у 68%. Код 4 испитаника са глотисним карциномом није наведена промуклост као знак болести. Како су то испитаници са дугим пушачким стажом и хроничним ларингитисом, дисфонија је код њих била присутна дуже време и они су тврдили да је то њихов глас. Како је 2/3 испитаника са супраглотисним карциномима дало анамнестички податак да имају промуклост, закључује се да та промуклост није права промуклост већ промена резонантних карактеристика гласа као последица ометања фонаторних механизма услед величине тумора. Јовић налази промуклост у 75.9% пацијената и указује на њено присуство и код супраглотисних карцинома.<sup>18</sup> Дисфагија или отежано гутање је значајно заступљеније код супраглотисног карцинома 70.6% у односу на глотисне са 11.2%. Учесталост дисфагије као водећег симптома код супраглотисних карцинома потврдиле су и друге студије.<sup>23,24</sup> Тегоба отежано дисање није показала различитост у заступљености међу испитаницима са различитом примарном локализацијом тумора. Објашњење треба потражити у чињеници да отежано дисање настаје тек са узрапредовалим туморима који у знатној мери опструишу лумен ларинкса. Како и

супраглотисни и глотисни узрапредовали тумори својом величином могу компромитовати дисање између те две категорије не постоји разлика. Тегоба присуство чвора на врату је значајно чешћа код испитаника са примарно супраглотисном локализацијом тумора. Трећина испитаника са супраглотисним карциномом, тачније 34.6%, има чвор на врату за разлику од 4.9% испитаника са глотисном локализацијом и присутним чвором на врату. Позната је чињеница да тумори супраглотисне регије дају рано метастазе у регионалне лимфне чворове. Некада је и први знак болести присуство чвора на врату. Овај резултат показује да висок проценат супраглотисних карцинома даје тегобу која је четврта по реду праћених по учесталости код глотисних карцинома.

#### 5.1.4. TNM категорисање тумора

##### 5.1.4.1. Т категорија

Укупна расподела испитаника по Т категорији је следећа: Tis је имало пет пацијената и чинили су 0.6%, T1 34.1% (T1a 25.0%, T1b 3.9% и T1 супраглотисних 5.2%), T2 18.6%, T3 27.5% и T4a 19.2. Markou и сар. наводе T1 28%, T2 19%, T3 32%, T4 20%.<sup>136</sup>

Код глотисних карцинома дистрибуција по Т категорији је следећа: Tis 0.8%, T1 (T1a и T1b) категорија са 40.2% (34.8% и 5.4%), T2 са 19.1%, T3 са 23.1% и T4a са 16.8% од испитаника са глотисним карциномом. Код супраглотисних карцинома T1 19.0%, T2 17.7%, T3 38.2%, T4a 25.1%, од болесника са супраглотисним карциномом. Ови подаци се разликују у односу на објављене студије па тако Јовановић наводи другачију дистрибуцију. Код глотисних карцинома наводи за T1 30.4%, T2 38.2%, T3 23.4%, T4 14.8%.<sup>145</sup> Разлика је у учесталости T1 и T2 категорије. MacKenzie наводи 61.4% T1 глотисне регије, 21.7% T2, 7.1% T3 и 4.9% T4.<sup>20</sup> Како је наш проценат T1 виши то се може објаснити бољим резултатом, раније дијагностике. Јовановић наводи за супраглотисну локализацију T1 29.2%, T2 30.8%, T3 26.9% и T4 13%.<sup>145</sup> MacKenzie наводи за примарно супраглотисну локализацију T1 14.5%, T2 22.9%, T3 24.09%, T4 36.04%.<sup>20</sup> Резултат ове студије показује значајно више испитаника заступљених у вишим Т категоријама код супраглотисних карцинома. Упоредивањем Т категорије испитаника са глотисном и супраглотисном локализацијом доказана је **ВИСОКО**

**значајна разлика.** Најзаступљенија категорија код глотисних карцинома је T1a, а код супраглотисних карцинома је T3. Како глотисни карциноми ниског T стадијума дају рано симптоматологију, тако супраглотисни карциноми дуго остају неми и тек са вишим T категоријама тегобе доводе пацијента лекару. Стога је оваква дистрибуција очекивана. Субглотисни карциноми са учесталошћу мањом од 1% нису узети у анализу због ограниченог броја испитаника.

Међу испитаницима различитог пола није постојала значајна разлика у дистрибуцији карцинома по вредности T категорије. Она је пропорционално подједнако заступљена међу испитаницима мушког и женског пола.

Испитаници са различитим T категоријама се не разликују по старости. T категорија не зависи од година живота. Просек година испитаника са Tis категоријом је нешто нижа од других али не значајно где је величина узорка ограничавајући фактор.

Процентуална заступљеност испитаника са пушачким навикама расте по T категоријама. Најмање активних пушача има у T1 категорији 77.1%, у T2 84.7%, у T3 87.5%, T4a 91.35%. Раст тумора је динамичан процес и прелазак из ниже у вишу категорију кроз време посматрања. Нелечени T1 ће у периоду од 3 године достићи T4a категорију, па разлика у броју активних пушача се може једино објаснити тиме да су непушачи агилнији у посети лекару и да се јављају на преглед у раном стадијуму. Обзиром да ти испитаници не пуше, било каква промена карактеристика гласа, побуђује сумњу на болест и јављање лекару. Дужина пушачког стажа и број попушених цигарета дневно немају значајног утицаја на T категорију ларингеалног карцинома. Из овога се може закључити да на T категорију утиче само време у ком се јавља пацијент лекару. Ако болесник игнорише тегобе, временом ће T1 прећи у више категорије. За прелазак из T0 у Tis и остале T категорије су битне штетне навике али тренутак у коме се региструје T категорија нема везе са дужином пушачког стажа и бројем попушених цигарета дневно. Конзумирање алкохола и T категорија показује значајност у сегменту учешћа испитаника у T1a, T1b и T1 и T2 категорије. Број испитаника T1 и T1b категорије глотисних карцинома који конзумирају алкохол је **значајно нижи** од броја испитаника T1 категорије супраглотисних карцинома. Такође, **постоји значајна разлика** у броју испитаника који конзумирају алкохол глотисне локализације T2 категорије у односу на супраглотисну локализацију T2 категорије. Процентуално је више испитаника са супраглотисним локализацијама које конзумирају



алкохол у односу на глотисну локализацију. Овакав закључак је у складу са претходно изнетим резултатима студија других аутора да је конзумација алкохола значајнији етиолошки фактор у настанку супраглотисних карцинома.<sup>146</sup>

Локализација туморског процеса и Т категорија утичу на присутност појединих тегоба испитаника. Промуклост је присутна као доминантан знак болести код свих Т категорија испитаника са глотисном локализацијом тумора. Са порастом Т категорије супраглотисних карцинома расте и број испитаника који имају промуклост. Како туморски процес ремети нормално ларингеално функционисање по типу ремећења покрета покров-тело, смањујући покретљивост гласнице или чинећи је потпуно непокретном, поремећајем на нивоу неурорецепторних механизма, јасна је присутност тегобе промуклости код глотисних карцинома. Присуство промуклости код почетних Т категорија супраглотисног карцинома се креће од 50% за Т1, 73.2% за Т2 карциноме, 72.7% за Т3 и 70.7% за Т4. Како су Т2 супраглотисни карциноми они који се шире на глотис за очекивати је да ће код њих промуклост бити знатно заступљеније, Т3 карциноми такође подразумевају карциноме супраглотиса који фиксирају гласницу. Уколико процес изађе ван ларинкса и захвати околне органе и не мора нужно постојати промуклост.

Пораст Т категорије глотисних тумора прати и пораст учесталости испитаника са отежаним гутањем. Код глотисних карцинома са Т1а категоријом, 1.4% испитаника има отежано гутање, код Т1в нема тегобе отежног гутања, са Т2 9.5%, Т3 18.6% и Т4а 27.45%. Како већи Т значи и узнатрало болест и ширење процеса на супраглотисне структуре али и изван ларинкса очекиван је резултат отежаног гутања са порастом Т категорије. Супраглотисни тумори се разликују по учесталости тегобе отежаног гутања међу Т категоријом. Т1 тумори супраглотиса дају отежано гутање у 81.8% испитаника, Т2 у 78%, Т3 у 56.8%, Т4а у 77.6%. Са порастом Т категорије инциденца дисфагије се смањује. Могуће објашњење лежи у чињеници да се са порастом Т категорије повећава и број структура захваћених туморским процесом, па су последично тегобе израженије. Тегобе које су присутне а да то није отежано гутање, као дисфонија, отежано дисање или појава чвора на врату, у таквој ситуацији чине да пацијенти њихово присуство доживљава као битније и не придаје важност дисфагији, коју би иначе навео као тегобу, да је једина присутна.

Отежано дисање је тегоба која се разликује по учесталости међу испитаницима код Т3 категорије глотиса и супраглотиса. Т3 глотисни имају у 50.7% отежано дисање а Т3 супраглотисни 20.4%. Отежано дисање је тегоба која је специфичнија за глотисне карциноме који морају својим растом довести до механичке опструкције или фиксације гласнице са последичном диспнејом. Супраглотисни карциноми Т4а категорије се не разликују од глотисних Т4а категорије по питању диспнеје и присутна је код 53.4% испитаника наспрам глотисних 61.8%. Ниже категорије Т1 и Т2 дају у веома малом проценту отежано дисање. Закључује се да је отежано дисање присутно код Т3 и Т4а глотисних и Т4а супраглотисних карцинома.

Тегоба чвор на врату је знатно учесталија код различитих Т категорија карцинома супраглотисне локализације у односу на Т категорије карцинома глотисне локализације. Само један пацијент са глотисним карциномом Т1 категорије је имао чвор на врату и то је представљало 0.5% наспрам Т1 супраглотисне локализације са 27.3%. Т2 глотисне 0.9% и супраглотисне 30%, Т3 глотисне 7.8% наспрам 76% Т3 супраглотисне и 16.7% глотисног Т4а наспрам 36.2% супраглотисне локализације. Са порастом Т категорије расте и проценат испитаника са тегобом чвора на врату како код глотисног карцинома тако и код супраглотисног. Даљом анализом тегобе чвор на врату међу супраглотисним карциномима је показала да нема значајне разлике међу Т категоријом што значи да и ниске Т категорије дају рано метастазе у регионалним лимфним чворовима врата. Како супраглотисни карциноми раније метастазирају у односу на глотисне карциноме овим податком се потврђује тај став.<sup>18,143,147</sup>

Анализирани су и подаци везани за степен стручне спреме и вредност Т категорије у циљу испитивања значајности општег образовања и здравствене просвећености испитаника и њиховог благовременог јављања лекару са првим симптомима. Како **не постоји статистички значајна разлика**, закључак је да степен образовања нема утицаја на време јављања лекару. И испитаници са високом образовањем се јављају у узнатредовалом Т стадијуму као и испитаници осталих, нижих, категорија образовања. Овај закључак представља здравствени проблем, јер је Т категорија директно везана за успех лечења и преживљавање. Здравствено просвећивање и подизање свести да се симптоми и знаци болести не занемарују и правовремено јављање лекару омогућавају дијагнозу болести у раном стадијуму и у многоме повећавају вероватноћу преживљавања и повољан исход лечења.

## 5.1.4.2. N категорија

Од укупног броја испитаника негативан врат је имало 624 (73.9%) испитаника а позитиван 220 (26.1%). Заступљеност појединих N категорија је била следећа: N0 73.9%, N1 8.8%, N2a 1.7%, N2b 7.0%, N2c 7.3%, N3 1.3%. Van Dijk и сар. наводе резултате сличне резултатима ове студије.<sup>144</sup> Markou и сар. наводе 13.3% N+ врата.<sup>136</sup>

Од 220 испитаника са позитивним вратом 33.7% је било N1 категорије, 6.4% N2a, 26.8% N2b, 28.2% N2c, 5% N3. Markou и сар. наводе 45% N1, 45% N2 и 10% N3.<sup>136</sup>

Анализом је доказано да не постоји разлика у дистрибуцији испитаника по N категорији међу полом.

Место примарног тумора и постојање метастаза на врату показује значајну сигнификантност. Испитаници са примарно глотисном локализацијом тумора имају значајно чешће негативан врат. Испитаници са примарном супраглотисном локализацијом тумора значајно чешће имају N+ врат. 85% испитаника са глотисним карциномом има негативан врат док код супраглотисних карцинома 45% има негативан врат. Овај податак говори у прилог тога да супраглотисни карциноми, за разлику од глотисних, чешће метастазирају. Примарно глотисни карциноми са N категоријом врата су представљени на следећи начин: N0 85%, N1 6.1%, N2a 0.7%, N2b 3.8%, N2c 4.1% и N3 0.3%. Петровић наводи следеће резултате: N0 80.8%, N1 7.8%, N2 6.3%, N3 4.9%.<sup>148</sup> Уочљиво је да глотисни карциноми дају метастазе у 15% случајева од којих су најчешће N1 и N2 категорије. N категорија код примарно супраглотисних карцинома је следећа: N0 45%, N1 15.9%, N2a 4.3%, N2b 15.6%, N2c 16%, N3 3.9%. Супраглотисни карциноми дају метастазе код 55% испитаника. Петровић је навео следеће резултате N0 75.3%, N1 10.7%, N2 7.6% и N3 6.1%.<sup>148</sup> Уочљив је податак да супраглотисни карциноми дају чешће метастазе у лимфне чворове врата од глотисних карцинома али и да је код присутних метастатских промена на врату значајно заступљенија већа N категорија код супраглотисних карцинома у односу на глотисне карциноме. Исти такав закључак је извео и Van Dijk са сарадницима.<sup>144</sup>

Анализом није доказана значајност у разлици међу полом по вредности N категорије како укупно тако и по примарној локализацији тумора. N категорија врата се не разликује међу испитаницима мушког и женског пола независно од тога да ли је

тумор примарно глотисне и супраглотисне локализације. Van Dijk и сар. наводе учешће N+ код жена 38.8%, и N+ код мушкараца 39.9% и такође, не налазе разлику.<sup>144</sup>

Вредност N категорије не зависи од старости испитаника. Године живота испитаника нису детерминишући фактор у расподели испитаника по N категорији.

Постојање штетне навике пушења дувана и присуство метастаза на врату **показује високу статистичку значајност**. Значајно више непушача има у групи са N0 вратом. Дужина пушачког стажа као и број попушених цигарета дневно не утиче на вредност N категорије. Утицај пушења на настанак ларингеалног карцинома је доказан, овом студијом је указана значајност пушење и на настанак метастаза. Биолошко понашање тумора и метастазирање је условљено мултифакторијално, један од фактора у метастазирању је и пушење.<sup>146</sup>

Конзумација алкохола је **статистички значајна** у појави метастаза на врату. У групи са N0 вратом 23.9% испитаника конзумира алкохол. У групи са N+ вратом 38.6% испитаника конзумира алкохол. Како је значајно више испитаника у групи са позитивним вратом који конзумирају алкохол закључак је да алкохол има утицаја у настанку метастаза. Овај закључак су извеле и друге студије Trigg и сар. Gallus и сар.<sup>138,146</sup> Конзумација алкохола има значајан утицај и на вредност N категорије. Пораст N категорије прати повећани број испитаника који конзумирају алкохол. Испитаници са N0 вратом, њих 23.9%, конзумира алкохол, наспрам 63.6% испитаника са N3 категоријом који конзумирају алкохол. Закључак је да конзумација алкохола утиче и на вредност N категорије и метастазирање тумора. Утицај алкохола на развој метастаза је значајан и мултифакторијалан. Ослабљен имунитет, оштећена јетра где одбрамбене снаге организма не успевају да исконтролишу локално болест, поремећено стварање имуноглобулина, дефицијенција витамина А и Е и малнутриција представљају механизме којима алкохол остварује свој штетни ефекат на развој метастаза.<sup>146,149.</sup>

Анализирана је клинички интересантна тегоба чвор на врату и вредност N категорије. Постоји статистички високо значајна разлика у учесталости тегобе чвор на врату и статуса врата. Присуство тегобе чвор на врату и N0 врат указује на лажно позитивне налазе и представља се са 9.1% од оних који имају присутну тегобу. Одсуство тегобе чвор на врату при чему је врат N+ указује на лажно негативне налазе и представља се са 14.21% од укупног броја испитаника или 16.34% од оних који немају

тегобу чвор на врату. Овај проценат лажно негативних резултата је веома битан са аспекта планирања елективне дисекције врата. Резултат ове студије је нешто већи од резултата који је објавио Gregor, а нижи у односу на резултате објављене од Colomba, Cole и Hughesa.<sup>145,150</sup> Напомена је да податак ове студије, који се односи на лажно негативне, није резултат окултних метастаза јер у ретроспективној студији су у процени позитивног врата коришћени само подаци везани за клиничку палпаторну процену статуса врата. Окултне метастазе представљају метастатске депозите који се не могу потврдити стандардним прегледом и доступним дијагностичким методама на првом месту ултразвуком врата. Како је унет податак само за клиничку процену палпацијом овај резултат се не може сматрати за проценат окултних метастаза али је његова вредност значајна у односу на проценат окултних метастаза наведен од стране других аутора јер и поред тога што је коришћена само клиничка палпација број лажно негативних је нижи у односу на проценат окултних метастаза других аутора.<sup>145,150</sup> Највећи број лажно негативних резултата је у N1 категорији и износи 79.55%, у N2a 28.57%, N2b 50%, N2c 51.9% и N3 0%. Како је величина лимфног чвора један од фактора у детерминисању N категорије, очекиван је резултат да се највише грешака може правити када су патолошки измењени лимфни чворови мали. Зато је код N1 категорије највећи проценат погрешне процене а затим код N2b и N2c где величина не игра битну улогу у категорисању већ број лимфних чворова и њихов распоред, контралатерални или билатерални. Код N3 нема могућности за погрешном проценом и она износи 0%.

Анализом N категорије и T категорије тумора је добијен податак да се са порастом T категорије повећава удео испитаника са вишом N категоријом. У односу на примарну локализацију добијени су следећи подаци: код глотисних Tis нема метастаза на врату, код T1a у 0.95% је присутно метастазирање, код T1b није нађено присуство метастаза на врату, код T2 тумора у 92.2% нема метастаза на врату, T3 даје 72.1% без метастаза и T4a 59.8% је без метастаза на врату. Уочљив је податак да се са порастом T категорије повећава број испитаника са позитивним вратом. Добијена је **висока статистичка значајност** па се закључује да се са порастом T категорије значајно повећава проценат испитаника са позитивним вратом. Код супраглотисних тумора није добијена статистичка значајност у разлици испитаника са позитивним вратом и повећањем T категорије. T1 даје 59.1% негативног врата, T2 53.7%, T3 36.4% и T4a 41.4%. Закључак је да је метастазирање у лимфне чворове врата, примарно

супраглотисних карцинома, веома рано. Тумори ниских Т категорија дају метастазе и процентуални удео N+ врата, иако већи код виших Т категорија, није статистички значајан. Посматрано у односу на N категорију уочљив је податак да је код само два испитаника 0.95%, присутно метастазирање N2a и N2b категорије за T1a карцином глотиса. T1 карциноми супраглотиса најчешће дају N2b врат. Како је број испитаника по овим категоријама једноцифрен ови подаци још увек немају довољну сигнификантност. Од 28 испитаника са T2 карциномом и присутном метастазом, метастаза на врату је углавном N1 и N2c категорије и то 39.3% и 35.71%. 96 испитаника са T3 категоријом и N+ вратом има најчешће N1 метастазу 41.7%, N2b 25%, N2c 22.9%. 76 испитаника са T4a категоријом и N+ вратом даје најзаступљеније метастазе N2c категорије са 31.6%, N2b 30.3%, N1 25%. N3 категорију је имало укупно 11 болесника и најчешће је заступљена код T3 са 54.5%, T4a 27.3% и T1 18.2%. Од свих 11 испитаника са N3 вратом 9 испитаника, 81.8%, је имало супраглотисне карциноме. Rezier и сар. наводе да је N категорија најјачи предиктор исхода и појаве рецидива, много израженије удаљених метастаза него локорегионалне контроле болести али упућују и на важност непожељних хистолошких карактеристика тумора који нису у склопу досадашњих, актуелних, TNM класификација. Посебно наводе резултате које су добили у студији а који нису показали предиктивну важност као Т категорија, латерализација дисекције и преоперативна трахеостомија.<sup>151</sup>

#### 5.1.4.3. G категорија

Анализиран је степен диференцираности карцинома, дистрибуција међу испитаницима и разлике међу групама. G1 категорија планоцелуларног карцинома је чинила 73.3%, G2 20.7% и G3 5.9%. Markou и сар. налазе 43% добре диференцијације, 42.1% умерене дисференцијације и 11.8% слабе диференцијације.<sup>136</sup>

Дистрибуција планоцелуларног карцинома међу полом по типу диференцијације није показала статистичку значајност.

Дистрибуција испитаника по G категорији и примарној локализацији показује значајну статистичку разлику. Већина глотисних и супраглотисних тумора је G1 категорије, 76.8% и 64.6% али је учешће умерено диференцираних и слабо диференцираних карцинома израженије код супраглотисних карцинома и износи G2

18.6% и G3 4.61% за глотисне карциноме у односу на G2 30.0% и G3 9.5% за супраглотисне. Markou налази другачије вредности где је доминантно код супраглотисних G2 и G3.<sup>136</sup>

Даљом анализом није нађена значајност у вредностима G категорије и старости испитаника, присуства штетних навика пушења, дужине пушачког стажа и броја попушених цигарета дневно и алкохола. Диференцијација планоцелуларног карцинома не зависи од поменутих категорија.

У односу на тегобе испитаника постоји значајност у G категорији и присутној тегоби чвор на врату. **Значајност је присутна** једино код тумора примарно супраглотисне локализације, где се са порастом G категорије повећава проценат испитаника који имају тегобу чвор на врату. Из овог податка се може закључити да G категорија супраглотисних карцинома има значаја у појави метастаза на врата. Да пораст G категорије доводи до бржег метастазирања и утицаја на преживљавање. Исти закључак је изнео и Geelen са сарадницима.<sup>152</sup>

Анализом није нађена значајност у степену T категорије и G категорије код свих испитаника. Међу глотисним примарним локализацијама такође нема значајности у T и G категорији а код супраглотисних карцинома значајност је на нивоу  $P=0.059$ . Закључак је да степен диференцијације тумора не утиче на вредност T категорије. Обзиром да је T категорија примарно дефинисана величином, локализацијом и захватањем појединих структура ларинкса, степен диференцијације нема утицаја на те параметре. Овај закључак такође иде у прилог тезе да TNM класификација иако не савршена не би требала да садржи компоненте које су међусобно у корелацији јер би тиме изгубила на предикцији и значајности и најновија TNM класификација укључује у категорисање и ове варијације.

Анализа G категорије у односу на статус врата показује високу статистичку значајност. Код N0 врата G1 тумори су заступљени са 78.5%, G2 са 18.1% и G3 са 3.6% док је код N+ врата G1 59.1%, G2 28.2% и G3 12.7%. G2 и G3 степен диферентованости тумора је значајно заступљенији код метастаза на врату у односу на G1 степен. Код негативних вратова G1 је заступљенији. Сличне податке су дали Markou и сар. и Geelen и сар у својим студијама.<sup>136,152</sup>

## 5.1.4.4. Стадијум болести

Стадијум болести је базиран на вредностима Т, N и M категорије. T1 и T2 категорије са N0 чине рани стадијум болести, а T3 и T4 и било које T и N+ чине узнапредовали стадијум болести. Дистрибуција стадијума је зависна од дистрибуције испитаника по T и N категорији. У овој студији нису укључени испитаници са M1 категоријом. Од укупног броја испитаника у студији њих 403 (47.7%) је било раног стадијума (T1N0, T2N0), а 441 (52.3%) је било узнапредовалог стадијума (T3 и T4, било које TN+). Највише испитаника је било у Стадијуму I и то 31.8%, у Стадијуму II 15.4%, Стадијум III 22.5%, Стадијум IVa 28.4% и стадијум IVb 1.3%. У стадијуму 0 је било 0.6% испитаника са карциномом *in situ*. У односу на примарну локализацију тумора, глотисни карциноми су значајно чешће у раном стадијуму и то са 58.48% у односу на супраглотисне који су са 20.8% у раном стадијуму. Стадијум је дефинисан T категоријом и N статусом врата а у овој студији утврђено је да су супраглотисни карциноми чешће представљени већом T категоријом у односу на глотисне карциноме као и да је код супраглотисних карцинома већи удео N+ врата у односу на глотисне карциноме. Из тог разлога се супраглотисни карциноми чешће представљају у узнапредовалом стадијуму. Spector и сар. у својој анализи од 1741 испитаника са глотисним карциномом налазе 5.5% у Стадијуму IV. У овој студији тај проценат је 21.4%. Како је и заступљеност T и N категорија различита у студијама других аутора, где постоје разлике у учесталости појединих категорија, очекиван је резултат и различите инциденце појединих стадијума болести.<sup>135</sup>

Студијом је анализирана разлика у стадијумима болести међу испитаницима мушког и женског пола. Није нађена статистичка значајност па је закључак да не постоји разлика у стадијумима међу полом.

Испитивање старости испитаника у односу на припадност поједином стадијуму болести није показало статистичку значајност.

У односу на присуство штетних навика нађена је **значајна разлика** у заступљености испитаника који конзумирају дуван у односу на стадијум болести. 74% непушача је у раном стадијуму, а 55.6% пушача је у узнапредовалом стадијуму. Дужина пушачког стажа се такође разликује међу испитаницима раног и узнапредовалог стадијума. Испитаници раног стадијума значајно краће пуше у односу на оне који се налазе у узнапредовалом стадијуму болести. Количина попушених



цигарета дневно није показала значајност међу испитаницима у различитим стадијумима. Пушење је најзначајнији ризикофактор у настанку ларингеалних карцинома. Ови резултати говоре у прилог тога да присуство штетне навике пушења и дужина пушачког стажа утичу на карактеристике болести које ће одредити припадност испитаника стадијуму болести. Конзумација алкохола се показала снажним фактором у настанку карцинома и студијом је доказано да са порастом стадијума болести имамо повећање броја испитаника који конзумирају алкохол. У стадијуму I 19.0% испитаника конзумира алкохол, у стадијуму II 25.4%, у стадијуму III 29.5% а у стадијуму IVa 35.5%. Стадијуми 0 и IVb нису анализирани због малог броја испитаника. Алкохол има утицаја на развој болести, карактеристике туморског процеса. Конзументи алкохола представљају хетерогену групу испитаника који су најмање одговорни ка свом здрављу па касно јављање лекару, не одазивање правовремено на заказани третман, ослабљене одбрамбене снаге организма, малнутриција доводе до тога да се у тренутку дијагностике често региструју у унапредовалим T и N категоријама које исто тако, одређују виши стадијум болести.

Учесталост појединих тегоба испитаника се разликује по стадијумима болести. Промуклост је доминантна у стадијуму I и прогресивно се смањује до стадијума IV. Отежано гутање је најмање заступљено у стадијуму I и прогресивно расте ка стадијуму IV а тегоба чвор на врату је најзаступљенија у стадијуму IV. Како присутност тегоба корелира са величином и локализацијом туморског процеса који уједно одређују стадијум овакав налаз је очекиван.

#### 5.1.5. Оперативни третман

У анализираној групи пацијената примарни приступ лечењу карцинома ларинкса је хируршка терапија. У посматраном периоду начињено је 989 оперативних захвата али је 145 болесника отпало из даље анализе због разлога који су у методологији наведени као неопходни услови за укључивање испитаника у студију (Табела 3). Дистрибуција по години операције не показује статистичку значајност. Анализом је утврђено да је највише оперативних захвата начињено 2011. године и то 119 али је 84 (10,0%) испитаника испунило услов за укључивање у студију. Најмање је хируршки третирано 2012. године и то 98 болесника, али је њих 66 (7.8%) испунило услов за укључивање у студију. Анализом болесника који су укључени у студију је

утврђено да је просечан број оперисаних испитаника 76.7 годишње и да није регистрован тренд смањивања оперисаних пацијената.

#### 5.1.5.1. Ларингектомије

У посматраном периоду начињено је највише парцијалних ларингектомија (парцијалне вертикалне ларингектомије и супраглотисне ларингектомије) и хордектомија укупно 48%, затим тоталних ларингектомија 38% (тоталне ларингектомије и фаринголарингектомије) и 14% функционално реконструктивних ларингектомија. Ова прерасподела хируршких техника одређена је дистрибуцијом карцинома по локацији и степену узрапредовалости. Укупан број различитих хируршких техника је био 17 али је у циљу обраде и анализе онколошких и функционалних резултата посматрано 6 типова хируршких техника. Хордектомије, иако као парцијалне ларингектомије због бројности испитаника су посматране као засебна категорија и чиниле су 18.2% испитаника, остале парцијалне ларингектомије 29.7%, субтоталне ларингектомије 10.0%, near total ларингектомије по Pearsonu 4.5%, тоталне ларингектомије 32.6% и фаринголарингектомије 5.0%. Учешће појединих типова ларингектомија корелира са резултатима студија других аутора са овог поднебља где је дистрибуција ларингеалног карцинома у односу на локализацију еквивалентна овој студији.<sup>23,126</sup>

У анализи није било статистичке значајности у расподели ларингектомија према полу. У даљој анализи су посебно анализирани хордектомије начињене спољним приступом и ендоскопске хордектомије, фронталатералне ларингектомије, хемиларингектомије и супраглотисне ларингектомије. Како примењен тип ларингектомије зависи од локализације туморског процеса, степена његове узанпредовалости, процене општег стања организма болесника и афинитета хирурга за одређену ларингектомију разлика у учесталости примењених типова ларингектомија у односу на друге студије је очекиван. Поменута географска различитост у дистрибуцији ларингеалних карцинома диктира и приступ њиховом лечењу у виду правога одабира адекватне ларингектомије стога приказ начињених ларингектомија има дескриптивни карактер а не материјал за компарацију.

Хордектомја је начињена код 154 испитаника. Од тога је ендоскопски начињено 68 (44.2%), а 86 (55.8%) хордектомија је начињено спољним приступом. У односу на годину операције евидентан је тренд повећања хордектомија за просечно 2.5 пута. Овај

податак прати тренд повећања ендоскопски рађених хордектомија као модел за решавање раних ларингеалних карцинома, нарочито T1, али и T2 категорије. Ово повећање хордектомија истовремено утиче на смањење учешћа парцијалних ларингектомија. Остали типиви ларингектомија нису забележили значајније промене у инциденцији у времену праћења у студији.

**Постоји статистичка значајност** у старости испитаника и типу ларингектомије. Најстарији испитаници су они којима је начињена хордектомија и значајно се разликују од оних којима је начињена парцијална ларингектомија, субтотална или тотална ларингектомија. Ово се може објаснити тиме да су старији испитаници оперисани хордектомијама много одговорнији ка свом здрављу и да се јављају лекару са првим симптомима. Са друге стране и карактеристике самих тумора да код млађих испитаника имају агресивнију форму су значајни те се млађи често јављају у узнатредовалом стадијуму који изискује онколошки радикалнију интервенцију.

Пушење је значајан фактор у настанку ларингеалних карцинома. Како је тип операције одређен степеном узнатредовалости тумора и његовом локализацијом, где је на те карактеристике у претходном делу дискусије доказан утицај пушења, очекиван је резултат да међу испитаницима са различитим типовима ларингектомија имамо разне процентуалне заступљености пушача. Процентуално најмање пушача је у групи којима је урађена хордектомија а са опсежнијим интервенцијама смањује се удео непушача. Сама дужина пушачког стажа нема значајног утицаја на тип примењене хируршке интервенције али је број попушених цигарета дневно значајнији фактор у канцерогенези. Највећи број попушених цигарета дневно имају испитаници са начињеним тоталним ларингектомијама. Како је раст и развој туморске болести динамичан процес претходни резултати се могу протумачити и односом испитаника ка свом личном здрављу. Они испитаници, са неодговорним ставом ка свом здрављу који конзумирају велику количину цигарета дневно, представљају уједно и болеснике који се не јављају лекару са појавом првих симптома већ се јављају лекару у стадијуму узнатредовале болести када је тотална ларингектомија једина могућност лечења.

Конзумација алкохола је значајан фактор у настанку карцинома. Слично као и код пушења, тип ларингектомије је одређен степеном узнатредовалости болести. Па како је конзумација алкохола заступљенија код испитаника са супраглотисним

карциномима и ларингофарингеалним карциномима, очекиван је резултат да ће се у групи испитаника који су оперисани ларингектомијама типа фаринголарингектомија или супраглотисним парцијалним ларингектомијама наћи више конзумента алкохола. Највише конзумента алкохолних пића има у групи испитаника који су оперисани фаринголарингектомијама 59.5% и парцијалним ларингектомијама 32.7%. У односу на подтип ларингектомије удео конзумента алкохола је још израженији па је тако код епиглотектомије 75%, код епиглотектомијом са ресекцијом базе језика 60%, код супраглотисне ларингектомије 46.3%, код супраглотисне ларингектомије са ресекцијом базе језика 60%. Овакав проценат потврђује значајну улогу алкохола у канцерогенези супраглотисних карцинома али и фаринголарингеалних карцинома.

Како је у претходном делу дискусије доказано да не постоји значајност у дистрибуцији испитаника по степену образовања, Т и N категорији, анализом је добијен резултат који указује да степен образовања не утиче на тип примењене ларингектомије.

У односу на тегобе испитаника **постоји значајна разлика** по типу урађене интервенције. Код хордектомија је у 100% случајева присутна промуклост, док је код фарингектомија промуклост присутна у 52.4%. Отежано гутање је било најизраженије у групи оперисаних фаринголарингектомијом и износи 90.5%. Отежано дисање је најзаступљеније код тоталних ларингектомија са 58.2%, а тегоба чвор на врату код фаринголарингектомија и то код 57.1% оперисаних тим типом ларингектомије.

У односу на латерализацију ларингектомије не постоји значајна разлика. Како не постоји разлика у дистрибуцији карцинома у односу на страну ларинкса и примењене ларингектомије не показују значајност.

Анализом примарног места локализације туморског процеса и типа ларингектомије је добијен резултат да су све фаринголарингектомије начињене због карцинома који је примарно супраглотисне локализације. Од укупног броја тоталних ларингектомија у 75.6% случајева је тотална ларингектомија начињена због примарно глотисног карцинома. Сви субглотисни карциноми су решени тоталном ларингектомијом.

Анализа Т категорије и примењене ларингектомије заслужује посебно место у дискусији. Tis карциноми су решени хордектомијом, T1a карциноми су оперисани

ендоскопским хордектомијама код 30% испитаника, хордектомијама спољним приступом 38.4%, остатак су чиниле фронтолатералне ларингектомије 11.8%, хемиларингектомије 21.3% и субтоталне ларингектомије 0.5%. Како је Т категорисање вршено постоперативно у циљу онколошке радикалности су примењиване и некада опсежније операције у односу на Т категорију. Сумња да је Т1а карцином довољно близу предње комисуре је значила избор фронтолатералне ларингектомије, хемиларингектомије када је оператор процењивао да је тумор такве величине да се налази између Т1а и Т2 категорије па је у циљу онколошке радикалности хемиларингектомија, као радикалнија операција у односу на хордектомије, била индикована. Код једног пацијента је начињена субтотална ларингектомија типа Mauger-Riquet због такве локализације тумора и сумње на ширење тумора према субглотису и петиолусу епиглотиса али у таквој мери да је Т категорисање било Т1а, а не Т1b или Т2 карцином. Ови испитаници потврђују повремене потешкоће у класификацији Т категорије. Иако одабир ларингектомије диктира локална проширеност туморског процеса, његово Т категорисање не мора нужно, у граничним случајевима, да се слаже са типом начињене ларингектомије. Т1b карциноми су решавани билатералним хордектомијама, парцијалним ларингектомијама и субтоталним (функционално реконструктивним) ларингектомијама. Т1 категорија се односила само на супраглотисне карциноме и сви су оперисани парцијалним ларингектомијама (супраглотисним ларингектомијама). Т2 карциноми су у 64.3% оперисани парцијалним ларингектомијама, 33.1% субтоталним ларингектомијама. Код једног испитаника је начињена хордектомија спољним приступом и оперисан је Т2 карцином. Такође представља тумор који је гранични и који је растом дошао до субглотиса али је оперативно решен хордектомијом. Три испитаника, иако су имала Т2 категорију, су оперисани тоталном ларингектомијом. Први, због присутних коморбидитетних стања и лоше плућне функције, други због ширења на субглотис и трећи због захватања интераритеноидне регије. Поменути пацијенти указују на све несавршености TNM класификације где гранични случајеви тумора представљају туморе које испитивачи различито категорису а са друге стране избор хируршке технике не прати у потпуности Т категорију. Из анализе се види да се Т2 карцином може решити како хордектомијом тако и тоталном ларингектомијом. Наравно да овде има места дискусији да ли је Т категорисање за поменуте пацијенте било урађено исправно, да ли је за одређену категорију била примењена одговарајућа ларингектомија и да ли је опште стање болесника утицало на одабир хируршке технике. Како је одабир

ларингектомије вршио оператор на основу увида у туморски процес, на основу свог претходног искуства, као и увида у опште стање болесника, одабир адекватне хируршке технике представља комплексан посао који мора адекватно да одговори разним инпутима а не само Т категорији у склопу ТnМ класификације. Међутим, ТnМ класификација и по другим ауторима има несавршености и понекад је поједине „*border case*“ испитанике проблематично категорисати. Из тог разлога је 7. едиција TNM класификације замењена новом едицијом која почиње са важењем од 1. Јануара 2018. године и која има индивидуалнији приступ болеснику са евалуацијом и прогностичких параметара. Већина Т3 карцинома је оперисана тоталном ларингектомијом 68.5%, у 12.9% случајева је урађена *near total* ларингектомија код Т3 карцинома, 8.2% су фаринголарингектомије, 6.5% су парцијалне ларингектомије и 3.9% су субтоталне ларингектомије. *Near total* ларингектомије обухватају ларингектомије којима се у тачно одређеним случајевима може сачувати фонаторна функција ларинкса иако постоји трајна трахеостома. По Јовићу *near total* ларингектомијама се број тоталних ларингектомија може смањити на 15%.<sup>18</sup> Т4а карциноми су доминантно решавани тоталним ларингектомијама 69.8%, 14.2% фаринголарингектомијама а код 10 испитаника 6.2% је начињена парцијална ларингектомија. То су болесници са ширењем туморског процеса са супраглотиса на мишиће језика где је примењивана проширена супраглотисна ларингектомија, у одређеном степену је рађена и ресекција базе језика. Из свеобухватне анализе Т категорије и примењене ларингектомије несумњиво се уочава да тип ларингектомије није увек одређен Т категоријом туморског процеса. У поједином броју испитаника са одговарајућом Т категоријом и примењеном ларингектомијом постоји несклад, највише због специфичности у локализацији туморског процеса. Управо ови случајеви указују на проблем око категорисања појединих испитаника и слабости TNM класификације. У студији су дати пацијенти намерно остављени у тој Т категорији, без накнадне корекције Т категорије како би одговарали типу ларингектомије, са циљем праћења ефеката примењеног лечења. Простим подизањем Т категорије би се добио резултат за укупно преживљавање и период без болести који би био знатно бољи него у оваквој ситуацији. Из тога разлога су остављени да би својим присуством појачали ефекат испитаника ниже Т категорије у односу на појаву рецидива. Битан моменат је и тај да је ретроспективна анализа начињена у периоду афирмације ендоскопских приступа појединим Т категоријама карцинома. Публиковани одлични резултати ендоскопских ласерских ларингектомија су утицали на промену ставова и уступање примата ендоскопским решавањем

ларингеалног карцинома T1 и T2 категорије. Међутим, у посматраном периоду је у поступку прихватања поменутих ставова регистровано смањење парцијалних ларингектомија и повећање учесталости хордектомија али се број отворених парцијалних ларингектомија задржао у одређеном проценту и он је овом студијом приказан.

Анализом примењеног типа ларингектомије и статуса врата је показано да је статус врата битан фактор у планирању хируршке интервенције.<sup>143,148</sup> Све примењене хордектомије су примењене код N0 врата. Највећи број испитаника са N+ вратом је код начињених тоталних ларингектомија. Процентуално је највише N+ врата код начињених фаринголарингектомија. 83.3% испитаника са фаринголарингектомијом је имало N+ врат, 36% са тоталном ларингектомијом је имало N+ врат.

Како није доказан утицај степена диферентованости тумора на T категорију, тако G категорија тумора није показала значајност у дистрибуцији испитаника по типу ларингектомије. Различити степени G категорије су присутни код свих типова ларингектомија.

#### 5.1.5.2. Дисекција врата

Код 56.8% испитаника је начињена, уз одговарајући тип ларингектомије, и дисекција врата. Од испитаника којима је начињена дисекција, селективне дисекције врата су најчешћи третман врата и начињене су код 83.5% испитаника. Модификоване дисекције су начињене код 4.2% испитаника којима је урађена дисекција врата а радикалне дисекције су начињене код 1.0% испитаника од укупног броја дисекција. Учешће појединих типова дисекција је различита у односу на студије разних аутора. Како су се студије бавиле хомогенијом групом испитаника (узнапредовали глотисни/супраглотисни карциноми) удео поједних типова дисекција је различит. Милутиновић и сар. наводе у материјалу од 112 дисекција код 555 ларингектомисаних 54.5% радикалних дисекција и 29.5% обостраних дисекција врата.<sup>153</sup> Разлика је у номенклатури где он у склопу радикалних убраја све модификоване радикалне дисекције. У овој анализи је једнострана дисекција врата начињена код 16.3% испитаника. Код 11.3% испитаника код којих је рађена дисекција врата начињене су комбиноване дисекције. Дисекцију врата као третман диктира стање врата али и

могућност тумора да метастазира док је у ниској Т категорији, присуство окултних метастаза. У овој студији функционалне дисекције имају доминацију у односу на радикалне дисекције. Овакава различита заступљеност појединих дисекција врата се може тумачити различитим степеном узрапредовалости тумора, веће учешће болесника са вишим Т и N категоријама код других аутора али и другачији приступ аутора позитивном врату. Закључак који ће овом студијом бити изведен на основу примењене хирургије код N+ врата која је „функционалнија“ у односу на друге студије ће стога бити користан.

Анализом није доказана значајност у учешћу дисекција међу испитаницима мушког и женског пола. Код готово истог процентуалног износа испитаника мушког и женског пола је начињена дисекција врата.

Године живота нису детерминисујући фактор код дисекција врата. Испитаници се не разликују по годинама старости и томе да ли је начињена дисекција врата.

Присуство штетних навика је показало **значајну улогу** и различитост дистрибуције испитаника са дисекцијом врата и без дисекције врата. Код испитаника са начињеном дисекцијом удео пушача или бивших пушача је много већи 96.9% у односу на групу којима није урађена дисекција врата 90.6%. Дужина пушачког стажа и број попушених цигарета дневно се нису показали као фактори који су значајније заступљенији међу групама по начињеној дисекцији врата. Конзумација алкохола је битан фактор у дистрибуцији испитаника по групама са и без начињене дисекције врата. У групи са дисекцијом врата је **значајно више** конзумента алкохола 34.2% у односу на испитанике који конзумирају алкохол а код којих није начињена дисекција врата 19.2%. Како је дисекција врата одређена статусом врата али и процентом окултних метастаза, а у претходној дискусији указано учешће штетних навика на статус врата, закључак да штетне навике имају утицаја на дисекцију врата је последичан.

Присуство појединих тегоба испитаника са или без дисекције врата показује **статистичку значајност**. Промуклост као знак болести много специфичнији за глотисне карциноме који у много мањој мери дају метастазе на врату чини да у групи испитаника којима није начињена дисекција врата представља најзаступљенији знак болести. Супраглотисни карциноми код којих је тегоба отежаног гутања присутнија и који се у тренутку дијагностицирања презентују узрапредовалијим формама са присутним метастазама на врату, чини да је у групи испитаника са дисекцијом врата



заступљенија тегоба отежано гутање. Отежано дисање је заступљеније као симптом болести код испитаника којима је начињена дисекција врата. Како је тегоба отежано дисање у претходном делу дискусије везана за више Т категорије које у већем проценту дају метастазе у лимфне чворове врата и учесталост ове тегобе код испитаника којима је начињена дисекција врата је последична. Присуство тегобе чвор на врату је значајно са аспекта да не постоји нити један пацијент који има чвор на врату а коме није урађена дисекција. Са друге стране, у групи испитаника са дисекцијом врата има 77% испитаника који нису имали тегобу чвор на врату. Овај проценат представља број оних испитаника код којих се очекивало присуство метастазе због високе Т категорије тумора, примарне локализације туморског процеса, високог процента окултних метастаза.

Анализом начињених дисекција врата и примарне локализације тумора је добијена **висока статистичка значајност** у смислу да је код 96.1% испитаника, са примарном супраглотисном локализацијом туморског процеса, начињена дисекција врата, док је код испитаника са примарно глотисном локализацијом, дисекција врата начињена у 41.5%. Како супраглотисни карциноми дају у већем проценту окултне метастазе и како су и представљени у већем проценту са N+ вратом, процентуално учесталије дисекције код примарно супраглотисних локализација тумора је очекивана и терапијски оправдана. Анализом је показано да поред учесталијих дисекција код супраглотисних карцинома постоји и учесталији тип појединих дисекција у односу на примарну локализацију тумора. Код супраглотисних карцинома је процентуални удео комбинованих и модификованих дисекција **значајно већи** у односу на селективне дисекције и износи 22.5%. Код глотисних примарних локализација најчешће се изводе селективне дисекције врата и удео модификованих и комбинованих дисекција је **значајно мањи** у односу на супраглотисне карциноме и износи 10%.

Студијом је показано да пораст Т категорије прати и пораст начињених дисекција врата. Код примарно глотисних локализација код Т1а карцинома је код 2.5% испитаника начињена дисекција врата, Т1b 6.1%, Т2 16.4%, Т3 92.9% и Т4а 94.1%. Код супраглотисних карцинома код Т1 је у 90.0% начињена дисекција врата, Т2 90.2%, Т3 98.9%, Т4а 100%. Уочљива је разлика у броју начињених дисекција врата у односу на Т категорију глотисних и супраглотисних карцинома. Почетни облици глотисних карцинома Т1а, Т1b и Т2 у ниском проценту дају метастазе и тек код Т3 и Т4а је приметан пораст броја начињених дисекција врата. Супраглотисни карциноми дају

веома рано метастазе у још увек ниској Т категорији и уочљива је разлика у заступљености дисекција врата супраглотисних карцинома са Т1 и Т2 категоријом у односу на исте такве категорије глотисних карцинома. Код испитаника код којих је начињена дисекција врата у односу на примарну локализацију карцинома и Т категорију, уочљива је разлика по типу начињене дисекције. Код примарно глотисних карцинома и испитаника којима је начињена дисекција врата, селективна дисекција врата је начињена код свих Т1а, Т1б и Т2 категорија. Учешће селективне дисекције се смањује са Т3 и Т4а категоријом и износи 91.5% и 84.4%. Учешће модификованих и комбинованих дисекција расте код ових категорија па је тако код Т3 комбинована дисекција заступљена са 3.8% а код Т4а 10.4%. Модификована дисекција је код Т3 заступљена са 3.8% а код Т4а са 5.2%. Код супраглотисних тумора и испитаника са начињеном дисекцијом врата учешће селективне дисекције врата се такође смањује са повећањем Т категорије, мада оно није значајно. Слично као и код глотисних карцинома удео комбинованих дисекција расте са порастом Т категорије. Субглотисни карциноми нису узети у анализу због малог броја испитаника.

Дисекција врата је начињена свим болесницима који су имали клиничке знаке постојање метастазе на врату. Њих 110 (13.0%) се пожалило на тегобу постојања чвора на врату и сви су оперисани. Код 369 (43.7%) испитаника код којих није било тегобе чвор на врату и није било клиничког налаза присутне метастазе а због могућег постојања окултних метастаза је начињена дисекција врата. Јовић налази 21.9% окултних метастаза код супраглотисног карцинома и потребу билатералне дисекције.<sup>104</sup> По неким ауторима је потребно начинити селективну дисекцију код свих карцинома код којих очекујемо више од 20% окултних метастаза.<sup>154</sup> Од укупног броја начињених дисекција врата што износи 479 испитаника, N0 врат је био код 266 испитаника или 55.5%, а N+ код 44.5%. Код испитаника који су имали тегобу чвор на врату и којима је начињена дисекција врата код њих 10/110 или 9.1% је било лажно позитивних налаза и врат је био N0. Од 369 испитаника без клинички палпаторне метастазе на врату код 113/369 или 30.6% је нађена метастаза у лимфним чворовима врата. Овај број не представља број окултних метастаза јер није процена негативног врата извршена употребом дијагностичких метода већ само клиничком палпацијом. Код 213 испитаника којима је након дисекције потврђен N+ врат највише испитаника је имало N1 категорију 31.9%, N2a 6.6%, N2b 27.2%, N2c 29.1% и N3 5.2%. У анализи су представљени и испитаници код којих није урађена дисекција врата али је N категорија

позитивна. То је 7 испитаника код којих је након ларингектомије без дисекције врата уочено присуство метастатског процеса у лимфним чворовима врата али преларингеалних који су у склопу ресеката послати на ХП анализу. Они представљају испитанике којима није начињена дисекција врата а евидентно имају позитиван врат. Сви су подвргнути даљој зрачној терапији и резултат њиховог лечења је приказан у делу дискусије о преживљавању и рецидивима. Анализом типа дисекције и N категорије добијени су резултати који указују да повећањем N категорије долази до смањивања селективних дисекција. Код N1 категорије тумора 85.3% је оперисано селективном дисекцијом врата, N2a 57.1%, N2b 56.9%, N2c 64.5%, N3 0%. Јовић наводи да је код тумора ларинкса довољна селективна дисекција врата II и III регије цитирајући Skolnika који наводи само 10% метастазирања у остале регије.<sup>18,24</sup> Како је један део дисекција одређен присуством туморског процеса и ван лимфних чворова и захватања околних структура неселективне дисекције врата су биле оправдане. На основу свега наведеног може се закључити да је селективна дисекција врата индикована код T3 и T4 карцинома глотиса, N0 врата, због могућег високог процентуалног учешћа окултних метастаза на врату. Код супраглотисних тумора је по другим ауторима присутан висок проценат окултних метастаза. Како смо студијом показали да код супраглотисних карцинома у 55% има метастаза на врату и да нема разлике у дистрибуцији испитаника по T категорији дисекција је оправдана као селективна и код нижих T категорија. Pezier и сар. наводе да дисекција врата, N статус врата и непожељне хистолошке карактеристике (екстракапсуларно ширење, периваскуларно и перинеурално ширење) представљају снажне предикторе исхода лечења код тотално ларингектомисаних пацијената.<sup>151</sup> Како је он у студији пратио ларингеалне карциноме, стадијума IV, који нису били подесни за примарну хеморадиотерапију и резултати које је добио су указивали да исход лечења не зависи од N0 или N1 врата већ од категорија које су веће од N1 при чему је код половине оперисаних у петогодишњем периоду налазио присуство удаљених метастаза.

Анализом степена диферентованости тумора и начињене дисекције врата није нађена статистичка значајност. Тумори различитих степена диференцираности су равномерно распоређени код испитаника са и без дисекције врата. Анализом испитаника којима је начињена билатерална дисекција врата добијена је **значајност** која указује да се порастом G категорије смањује удео селективних дисекција врата а расте број модификованих дисекција.

Доказана је **статистичка значајна разлика** по типу начињене дисекције врата у односу на тип ларингектомије. Па је тако селективна дисекција врата најучесталија дисекција врата независно од типа ларингектомије. Остале дисекције врата заузимају различиту учесталост па тако опсежније дисекције вратних структура прате и опсежније ларингектомије. Радикалне дисекције су изведене код тоталних ларингектомија и фаринголарингектомија. Како је тип ларингектомије одређен степеном локалне узрапредовалости тумора који уједно са вишом Т категоријом даје и више N категорије очекиван је резултат да опсежније дисекције врата корелирају са опсежнијим ларингектомијама.

#### 5.1.5.3. Преоперативна трахеотомија

Анализирана је учесталост и дистрибуција међу испитиваним групама, преоперативне трахеотомије, начињене код испитаника који су због узрапредовалог туморског процеса ларинкса имали отежано дисање. Код 116 (39.3%) испитаника је начињена преоперативна трахеотомија. Испитаници којима је начињена трахеотомија се нису разликовали по полу и старости у односу на групу којима није начињена трахеотомија. Присуство штетних навика, пушења, у групи испитаника са преоперативном трахеотомијом није статистички значајна у односу на исту штетну навику код испитаника без начињене трахеотомије. Дужина пушачког стажа, такође, није фактор који је значајније другачији у групи испитаника са преоперативном трахеотомијом. Број попушених цигарета дневно је **значајно различит** у групи испитаника са преоперативном трахеотомијом у односу на групу испитаника без трахеотомије. Испитаници којима је начињена преоперативна трахеотомија пуше **значајно** већи број цигарета дневно него испитаници без трахеотомије. Број попушених цигарета се у претходном делу дискусије показао као значајан фактор по коме се групе испитаника по одређеном обележју разликују. Како је преоперативна трахеотомија интервенција која се спроводи у циљу олакшања диспнеје или потенцијалне превенције угушења до планиране хируршке интервенције на ларинксу и како је величина туморског процеса карактеристика због које је компромитовано дисање, закључује се да је број попушених цигарета у корелацији са величином туморског процеса. Иако та веза није постојала код броја попушених цигарета и вредности Т категорије, у хомогенијој групи испитаника се овај фактор показао као

значајан. Конзумација алкохола није значајан фактор по коме се разликују испитаници са и без преоперативне трахеотомије.

Анализом присутних тегоба међу испитаницима са и без преоперативне трахеотомије нађена је значајнија заступљеност једино по постојању отежаног дисања. Код испитаника са отежаним дисањем у 55.7% је начињена преоперативна трахеотомија. У анализи је 3 испитаника који су навели да нису имали отежано дисање а начињена им је преоперативна трахеотомија. Ради се о пацијентима који иницијално нису прихватили хируршко лечење и којима је начињена превентивна трахеостомија очекујући да се они неће појавити на планирано лечење. Како су се они касније јавили на Клинику ради оперативног лечења одсуство тегобе отежано дисање по њиховом наводу је узето као тачно.

Анализом примарног места локализације туморског процеса и преоперативне трахеотомије није нађена статистичка значајност. Отежано дисање које условљава трахеотомију је последица тумора који својом величином опструишу лумен дисајног пута. Како је узнатрговалих туморских процеса било у групи и глотисних и супраглотисних карцинома, примарна локализација тумора није условљавала каснију трахеотомију.

Анализом примењених типова ларингектомије и преоперативне трахеотомије је уочена разлика у инциденцији трахеотомије у односу на тип оперативног захвата. Овакав резултат је и очекиван због величине тумора који су углавном решавани опсежнијим ларингектомијама. У групи испитаника са преоперативном трахеотомијом је највише испитаника 90.5% оперисано тоталном ларингектомијом, 4.3% фаринголарингектомијама, 3.4% парцијалним ларингектомијама и по 0.9% *near total* и субтоталним ларингектомијама.

Дисекција врата није критеријум по коме су се разликовали испитаници са или без начињене преоперативне трахеотомије.

#### 5.1.6. Постхируршки третман

Примењен одређени тип ларингектомије је код 60.78% болесника био једини третман у лечењу ларингеалног карцинома. Код 331 (39.22%) болесника је поред

примењеног хирушког третмана било потребно укључити зрачну терапију. Индикације за примену зрачне терапије у анализираном узорку су биле узнатредовали туморски процес, локално и регионално, позитивне маргине ресекције, присуство непожељних патохистолошких налаза (екстракапсуларног ширења и периваскуларне и перинеуралне инфилтрације). Њих 217 је подвргнуто зрачној терапији због присутних метастаза у лимфним чворовима врата. Локално узнатредовали процес са Т4а категоријом је подразумевао постоперативну зрачну терапију. Код 22/844 (2.6%) болесника су након примењене ларингектомије уочене позитивне ивице ресекције па су и они подвргнути зрачној терапији. Зрачна терапија је комплетирана код 255 (77.04%) болесника. На Клиници је примарно хирушко лечење третман избора за ларингеалне карциноме. Они карциноми који су узнатредовали локално, се постоперативно зраче, такође, карциноми са регионалном узнатредовалошћу се такође подвргавају зрачној терапији. Позитивне маргине су саставни део хирушког рада и у студији је било 2.6% испитаника са позитивним маргинама. Највећи број позитивних маргина је код супраглотисне ларингектомије 7.31%, СНЕР s. Mayer-Piquet 5.45%, фронталатералних ларингектомија 3.85%, хемиларингектомија 3.09%, хордектомија спољним приступом 2.32%. Позитивне маргине иако у већем проценту код следећих операција због малог броја испитаника се не могу узети као репрезентативне:  $\frac{3}{4}$  ларингектомије по Огури 11.11%, супраглотисне ларингектомије и базе језика 10%. Миловановић и сар. наводе код хемиларингектомије 17.3% позитивних маргина.<sup>155</sup>

#### 5.1.7. Специфичности ХП налаза

Студијом су обухваћени планоцелуларни карциноми ларинкса. Међу хистопатолошким облицима било је непожељних налаза типа присутног екстракапсуларног и периваскуларно/перинеуралног ширења као и број позитивних лимфних чворова врата који су такође, били предмет анализе. Објављене студије, од стране Spector-а и сарадника, су показале да број позитивних лимфних чворова, величина лимфног чвора, локализација лимфног чвора, присуство екстракапсуларног ширења представљају прогностичке факторе преживљавања ларингеалних карцинома.<sup>135</sup>

#### 5.1.7.1. Број позитивних лимфних чворова

Анализиран је број лимфних чворова са метастазама код испитаника којима је начињена дисекција врата. Код 213 испитаника је нађено присуство метастаза у лимфним чворовима врата. Код 197 болесника постоје подаци о броју позитивних лимфних чворова. Просечан број позитивних лимфних чворова врата је 3.1. Од броја испитаника са метастазом на врату најмање позитивних лимфних чворова је 1 а највише 42. Број позитивних лимфних чворова N+ врата је анализиран међу групама по полу, старости, присуству штетних навика, вредности Т и Г категорије. Статистичка **значајност** је једино добијена у броју позитивних лимфних чворова испитаника по присуству штетне навике, конзумације алкохола. Испитаници који су конзумирали алкохол имају значајно већи број позитивних лимфних чворова врата у односу на испитанике који не конзумирају алкохол 3.9:2.6. Како је у претходном делу дискусије анализирана улога алкохола у развоју карцинома ларинкса али и утицаја на степен унапредовалости болести овај закључак је у корелацији са претходним да конзумација алкохола утиче на више нивоа слабећи одбрамбене способности организма, доводећи до имунодефицијенције, малнутриције и омогућавајући лакше ширење болести и дисперзију болести.<sup>138,142</sup>

#### 5.1.7.2. Екстракапсуларно ширење

Екстракапсуларно ширење иако није део седме едиције TNM класификације, уочено је од стране више студија као битан предиктивни фактор исхода лечења.<sup>151,156,157</sup> Pezier и сар. наводе да поред статуса врата, екстракапсуларно ширење представља важни предиктор у појави удаљених метастаза.<sup>151</sup> У студији је било 46/195 (23.6%) испитаника са N+ вратом код којих је постојало екстракапсуларно ширење. Анализирано је стање екстракапсуларног ширења у односу на пол, старост, присуство штетних навика, Т, N и G категорију. Појава екстракапсуларног ширења није показала значајности међу испитаницима по полу, старости, пушењу, примарној локализацији тумора, Т категорији и N категорији. Конзумација алкохола је представљало штетну навику која се **статистички значајно** разликовала у присуству код испитаника са и без екстракапсуларног ширења. Код испитаника који конзумирају алкохол екстракапсуларно ширење је присутно код 33.8% док је екстракапсуларно ширење присутно код 17.4% испитаника који не конзумирају алкохол. Конзумација алкохола је још једном препозната као значајан фактор у развоју болести.<sup>138,142</sup> Појава

екстракапсуларног ширења се значајно разликује међу пацијентима по степену N категорије. Са порастом N категорије статистички значајно расте и учешће испитаника са екстракапсуларним ширењем. Код 13.6% испитаника са N1 категоријом има екстракапсуларно ширење, док код испитаника са N3 категоријом 88.9% има екстракапсуларно ширење. Упадљив податак је да код N2а испитаника нема екстракапсуларног ширења. Група са N2а категоријом је најслабије категорисана. Критеријум за N2а је величина лимфног чвора која је најнепрецизније узимана у анализу и категоризацију туморског процеса врата.

#### 5.1.7.3. Периваскуларна и перинеурална инфилтрација

Студијом је анализирана и присутност периваскуларне/перинеуралне инфилтрације као знак агресивности туморског процеса и потенцијални фактор предикције преживљавања и појаве рецидива.<sup>156</sup> Pezier и сар. налазе значајну улогу периваскуларне и перинеуралне инфилтрације у појави удаљених метастаза.<sup>151</sup> Код 184 испитаника је постојао хистопатолошки налаз са потврдом присутне или одсутне периваскуларне/перинеуралне инфилтрације. Код 41/184 испитаника (22.3%) је била присутна периваскуларна/перинеурална инфилтрација. Анализом периваскуларне/перинеуралне инфилтрације код испитаника у односу на пол, старост, пушење, примарну локализацију тумора, T и G категорију није постојала статистичка значајност. Конзумација алкохола и присуство периваскуларне/перинеуралне инфилтрације показује **статистичку значајност**. Код испитаника који имају периваскуларну/перинеуралну инфилтрацију, 34.3% конзумира алкохол, наспрам 14.9% испитаника са периваскуларном/перинеуралном инфилтрацијом који не конзумирају алкохол. Слично као и код екстракапсуларног ширења конзумација алкохола има значаја у периваскуларном/перинеуралном ширењу. У односу на N категорију N+ врата постоји високо значајна разлика у дистрибуцији испитаника са периваскуларним/перинеуралним ширењем. Са порастом N категорије расте и процентуално учешће испитаника са периваскуларним/перинеуралним ширењем. Код N1 врата је 14.5% а код N3 87.5% оних са периваскуларном/перинеуралном инфилтрацијом. У делу дискусије о рецидивима ће бити више говора о утицају ових хистопатолошких карактеристика на рецидивирање и место рецидивирања.



### 5.1.8. Рецидиви

Преживљавање оперисаних болесника и одсуство рецидива представљају критеријуме успешног лечења ларингеалног карцинома. Било који терапијски приступ у лечењу ларингеалних карцинома доводи у одређеној мери до развоја рецидива. Без обзира на примарни терапијски приступ, проблем локорегионалне контроле снажно зависи од стадијума болести (цитат Ferlito).<sup>3</sup> У првих 3.6 година се развија 95% рецидива (цитат Spector).<sup>135</sup> У студији је обрађена појава рецидива и место рецидивирања у периоду праћења од 36 месеци након хируршког третмана.

#### 5.1.8.1. Појава рецидива

Од укупног броја испитаника код 191/844 (22.6%) је дошло до развоја рецидива у периоду посматрања до 36 месеци након оперативног лечења. Просечно време за које је дошло до развоја рецидива је 12.6 месеци. Најкраћи период до развоја рецидива је био 3 месеца, а најдужи период до појаве рецидива је био 36 месеци.

У односу на пол постоји **статистички значајна разлика** у развоју рецидива. Код испитаника мушког пола појава рецидива је значајно чешћа, и износи 23.87%, у односу на 12.22% код жена. Spector и сар. нису нашли разлику у инциденцији рецидива међу испитаницима различитог пола. Како је њихова студија била ограничена само на стадијум IV глотисног канцера могуће различите резултате треба потражити у томе да су у овој анализи било укључени болесници и са глотисном и супраглотисном локализацијом.<sup>135</sup>

Учесталост рецидива болести међу испитаницима категорисаним по старосним групама на млађе и старије од 60 година није показана статистичка значајност. Заступљеност рецидива је подједнака независно од старости испитаника. Spector и сар. у својој студији налазе значајност али за испитанике млађе од 55 и старије од 55 година.<sup>135</sup>

Учесталост рецидива није показала значајну разлику по питању штетне навике, пушења дувана. Процентуална заступљеност испитаника је подједнака у овим групама. Конзумација алкохола је **значајан фактор** међу испитаницима код којих се развио рецидив. Код испитаника који имају рецидив 27.8% конзумира алкохол наспрам 20.7% испитаника који конзумирају алкохол код којих се није развио рецидив. Конзумација

алкохола је значајан фактор у настанку карцинома, ширењу туморског процеса али и развоју рецидива.

Примарна локализација тумора је битан фактор по коме се разликују групе испитаника са и без рецидива болести. Глотисни карциноми дају у 17.46% рецидив док супраглотисни карциноми дају рецидив у 35.93%. Појава рецидива је **значајно чешћа** код супраглотисних карцинома. Како је у претходном делу дискусије показано да су супраглотисни карциноми чешће од глотисних у узнапредовалом стадијуму болести а стадијум болести је препознат од стране других аутора као предиктор рецидивирања, овај резултат је у складу са тим ставом.<sup>3</sup> Субглотисни карциноми због ограниченог броја испитаника нису узети у посебно разматрање.

Обзиром да је показана различитост у заступљености рецидива у односу на локализацију анализирана је учесталост рецидива посебно за глотисне и супраглотисне карциноме и вредности Т категорије. Појава рецидива се значајно разликује код испитаника у односу на Т категорију. Са порастом Т категорије расте и проценат учесталости рецидива. Код једног болесника је након Tis дошло до развоја локалног рецидива. Spector и сар. су у анализи такође, нашли високу статистичку значајност у дистрибуцији рецидива код различитих Т категорија глотисних карцинома.<sup>135,158</sup> Резултати ове студије су следећи: T1a карциноми глотиса дају рецидив у 9.95%, T1b у 12.1%, T2 17.24%, T3 22.9%, T4a 27.5%. Ambrosch и сар. прегледом литературе дају податке да је глотисни T1a под локалном контролом у 86-95% а T1b 75-93% и T2 78-83%.<sup>11</sup> Супраглотисни карциноми се разликују од глотисних и по томе што анализом није нађена статистички значајна разлика у дистрибуцији испитаника са рецидивом везано за Т категорију. T1 даје рецидиве у 27.3%, T2 31.7%, T3 35.2%, T4a 46.6%. Иако постоји тренд повећања рецидива са порастом Т категорије супраглотисних карцинома тај тренд не показује статистичку значајност. Резултати ове студије су компарабилни са резултатима објављеним од стране Spector и сар. по коме је за T1 14.3%, T2 100%, T3 50.0%, T4 60.65% за глотисни канцер и резултатима студије Ambrosch и сар.<sup>11,158-160</sup> Chera и сар. наводе 94% локорегионалне контроле за T1a, 93% за T1b, 80% за T2 код пацијената са глотисним карциномом примарно третираних радиотерапијом.<sup>161</sup> Резултати ове студије су значајно бољи везано за локорегионалну контролу болести у односу на Т стадијум и резултате које је објавио Spector.<sup>160</sup> У односу на резултате објављене од стране Chera и сар. резултати ове студије су бољи за T2 категорију.<sup>161</sup> Hinerman и сар. су објавили резултате за локалну контролу болести супраглотисних

карцинома примарно третираних радиотерапијом са или без планиране дисекције врата. Контрола болести за T1 је 100%, T2 86%, T3 62% и T4 62%.<sup>21</sup> Са друге стране Ganly и сар. у студији од 662 примарно зрачена болесника са T1 и T2 карциномом глотиса налазе 43 са рецидивом што представља 6.5%.<sup>16</sup>

Анализирана је N категорија врата и рецидивирања али је она дискутована у делу регионалног рецидива и дисекције врата. Како је N категорија везана за појаву рецидива регионалног карактера, удруженог локорегионалног и удруженог регионалног рецидива и удаљених метастаза, примереније је дискутовати о рецидивима и N категорији када се укључи у анализу и место рецидивирања.

Анализом G стадијума и појаве рецидива нађена је значајна разлика у учесталости испитаника по вредности G категорије. Код испитаника са добро диференцираним карциномом учесталост рецидива је 19.7%, умерено диферентовани даје рецидиве у 30.28%, а слабо диферентовани у 32% случајева. Markou и сар. такође налазе ове резултате.<sup>136</sup>

Анализом стадијума болести и појаве рецидива нађена је висока статистичка значајност. Са порастом стадијума болести расте и број рецидива. Код стадијума I удео рецидива је 9.7%, стадијум II даје 19.23%, стадијум III даје 21.05%, стадијум IVa 37.92%, а стадијум IVb 72.72%. Spector и сар. такође наводе статистичку значајност у својој студији и наводе да пораст стадијума прати и пораст рецидива.<sup>160</sup> Ради компарације резултата са осталим студијама урађена је анализа појаве рецидива, стадијума и примарне локализације тумора. Процент рецидива у односу на стадијум глотисних карцинома је следећи: стадијум I 9.5%, стадијум II 15.74%, стадијум III 18.85%, стадијум IVa 31.25%, стадијум IVb 100.0%. Код стадијума IV Spector наводи 35.4% рецидива, што је компарабилно са резултатом ове студије.<sup>135</sup> Hinerman и сар. су добили за стадијум III глотисних карцинома локорегионалну контролу у 62% случајева а IVa у 78% случајева код испитаника који су подвргнути примарно радиотерапији.<sup>21</sup> Како су ови подаци искључивали пацијенте са успешно третираним локорегионалним рецидивима *salvage* хирургијом, резултат ове студије за стадијум III је компаративно бољи. Процент рецидива у односу на стадијум супраглотисних карцинома је следећи: стадијум I 11.53%, стадијум II 36.36%, стадијум III 25.00%, стадијум IVa 45.45%, стадијум IVb 66.66%. Студија објављена од стране Hinerman и сар. показује локорегионалну контролу након радиотерапије са стадијумом I 100%,

стадијум II 86%, стадијум III 64%, стадијум IVa 61% и стадијум IVb 20%.<sup>21</sup> У односу на резултате ове студије резултати Hinerman и сар. су бољи за стадијум I, стадијум II, стадијум IVa. Како ови подаци Hinerman и сар. за локорегионалну контролу не садрже податке за пацијенте са рецидивима који су успешно решени *salvage* хирургијом, иако се ради о петогодишњој локорегионалној контроли, резултати ове студије за стадијум III и IVb су компаративно бољи.

#### 5.1.8.2. Место рецидивирања

Код 191 болесника са присутним рецидивом регистровано је различито место рецидивирања. Најчешће место рецидивирања је врат са 45.0%, локални рецидив се развио у 25.1%, локорегионални рецидив у 12%, удаљене метастазе у 9.4%, регионалне и удаљене метастазе у 6.3%, стома 1.6% и локални рецидив са удаљеним метастазама у 0.5%. Како су ово резултати представљени збирно за укупан број испитаника, учесталост рецидива је различита у односу на резултате других студија које су имале хомогенију групу. Spector и сар. на глотисном карциному стадијума IV налази најчесталији локални рецидив у 32.4%, врат у 29.4%, удаљене метастазе у 17.6%.<sup>135</sup> Студија Coca-Pelaz и сар. је указала на учесталост удаљених метастаза од 13.5% у односу на укупан број испитаника.<sup>162</sup> Markou и сар. налазе у 1% удаљене метастазе.<sup>136</sup> Peretti и сар. налазе локалну контролу код T1, T2, T3 карцинома 95%, 85.6%, 71.6%. Регионалну контролу за T1, T2 и T3 99.1%, 95.7%, 79.6%.<sup>163</sup> У наставку дискусије ће бити речи о посебности места рецидивирања у односу на стадијум болести али и примењене ларингектомије. Време до развоја рецидива у односу на место развоја рецидива се не разликује статистички значајно и просечно износи 12.6 месеци.

Како је учесталост појаве рецидива код стадијума I 9.7%, анализирана је дистрибуција рецидива по месту рецидивирања и стадијуму болести. Код болесника са стадијумом I код којих је дошло до појаве рецидива, у 65.4% је у питању локални рецидив, регионални рецидив је у 19.2%, локорегионални рецидив је у 7.7%, удаљене метастазе у 7.7%. Како је стадијум I T1N0, очекивано је да ће доминантно место рецидивирања бити локално. Регионални рецидив указује на постојање метастаза у лимфним чворовима док је T категорија још увек ниска, 7.7% удаљених метастаза такође указују на потенцијал тумора да у категорији T1 да удаљене метастазе. У студији Chera и сар. налазе 1% удаљених метастаза стадијума I и 1% регионалних

рецидива. У стадијуму II болесника са рецидивом најчесталији су локални и регионални рецидиви са по 40.0%, локорегионални рецидиви се јављају са 12% учесталости, удаљене метастазе са 4% и удружено локални рецидив са удаљеним метастазама 4%.<sup>161</sup> Уочљиво је да код стадијума II који је одређен T2N0 категоријом је чест локални рецидив али у односу на стадијум I величина T категорије доводи до чешћег метастазирања у регионалне лимфне чворове и појаве регионалних рецидива који су заступљенији у овом стадијуму. Удаљене метастазе су у односу на број испитаника процентуално ниже заступљене, али с'обзиром да се ради о малом узорку (један пацијент са удаљеном метастазом и један са удруженим локалним рецидивом и удаљеним метастазама) сматра се да податак није релевантан. Hinerman и сар. наводе учесталост метастаза на врату након примарне радиотерапије стадијума II од 3%.<sup>21</sup> Из претходна два става се закључује да поред тога што пораст стадијума доводи до повећања рецидива, да пораст стадијума врши и другачију дистрибуцију по месту рецидивирања. У стадијуму III, болесника са развијеним рецидивом, регионални рецидив је заступљен са 60%, локални са 15%, локорегионални са 10%, удаљене метастазе су присутне код 5%, а удружене регионалне и удаљене са 7.5%. У стадијуму III је постојао и један болесник са рецидивом који се јавио на стоми а који због ограниченог броја испитаника није узиман у даље разматрање. Како је стадијум III одређен и T категоријом али и N0 или N1 категоријом постојање метастаза на врату које су хируршки третиране дисекцијом врата, очекиване су могућности појаве рецидива у значајно већем проценту него код болесника са стадијумом I и II. Процентуална заступљеност удаљених метастаза у овом стадијуму се не разликује значајно од процента заступљености удаљених метастаза у стадијуму I и II. Hinerman и сар. наводе учесталост удаљених метастаза радиотерапијом третираних ларингеалних карцинома стадијума III од 5%.<sup>21</sup> Код болесника код којих је дошло до развоја рецидива а стадијума IVa, регионални рецидив је заступљен са 46.15%, локални са 15.4%, удаљене метастазе 14.3%, локорегионални рецидив 13.2%, регионални рецидив и удаљене метастазе 8.8% и стомални рецидив 2.2%. Уснапредовали стадијум је карактерисан како високом T категоријом тако N категоријом већом од 1. Процентуални удео удаљених метастаза у овом стадијуму је у складу са резултатима других аутора. Hinerman и сар. наводе 34% удаљених метастаза стадијума IVa код супраглотисних карцинома и 0% метастаза стадијума IVa глотисног карцинома након примарне радиотерапије.<sup>21</sup> Spector и сар. наводе 10% удаљених метастаза глотисног карцинома стадијума IV.<sup>135</sup> Стадијум IVb је имао 8 болесника код којих се развио

рецидив у периоду до 36 месеци након примарно хируршког лечења. Од укупног броја рецидива тог стадијума најзаступљенији је регионални рецидив са 62.5%, удаљене метастазе код 12.5% и регионалне и удаљене метастазе удружено код 25% испитаника. Стадијум IVb је редак и као такав нема довољно испитаника за валиднију компарацију по разним параметрима.

Испитивањем непожељних патохистолошких налаза, екстракапсуларног ширења и присутне периваскуларне и перинеуралне инфилтрације је нађена **висока статистичка значајност** у инциденци појаве рецидива код болесника који имају екстракапсуларно ширење у лимфном чвору и/или периваскуларну, перинеуралну инфилтрацију. Рецидиви се знатно чешће јављају код болесника који имају екстракапсуларно ширење и периваскуларну/перинеуралну инфилтрацију. Код болесника са екстракапсуларним ширењем код 30/46 или 65.2% се развија рецидив наспрам оних који немају такав хистопатолошки налаз где се рецидив јавља код 61/149 или 40.9%. Слично томе код болесника са периваскуларном и перинеуралном инфилтрацијом појава рецидива је присутна код 29/41 или 70.7% наспрам 60/143 или 42% рецидива код болесника који немају такав хистопатолошки налаз. Од стране различитих аутора је нађена веза екстракапсуларног ширења са појавом рецидива и утицаја на укупно преживљавање.<sup>151,156</sup> У односу на место рецидивирања, није нађена статистички значајна разлика у дистрибуцији испитаника са појавом рецидива који имају различите хистопатолошке категорије. Објашњење треба потражити у томе да постојање ових нежељених хистопатолошких налаза чини ове туморе агресивнијима и појава рецидива није ограничена на неку регију већ је дифузна.

#### 5.1.8.3. Рецидив и тип ларингектомије

Анализирана је појава рецидива у односу на тип примењене ларингектомије. Постоји статистички значајна разлика у појави рецидива у односу на тип ларингектомије. Код хордектомија појава рецидива је најмања и износи 10.39%, парцијалних ларингектомија (парцијалне вертикалне ларингектомије и супраглотисне ларингектомије) 21.91%, субтоталних ларингектомија 20.23%, *near total* ларингектомија 23.68%, тоталних ларингектомија 27.64% и фаринголарингектомија 50%.

## 5.1.8.3.1. Рецидиви након хордектомија

У групи анализираних хордектомија су болесници третирани ендоскопским хордектомијама и хордектомијама спољним приступом. Анализом Фишеровим тестом није добијена значајна разлика у инциденцији појаве рецидива међу болесницима оперисаним овим два техникама. Контрола болести која је постигнута хордектомијама спољним приступом износи 94.2% наспрам 83.8% колико износи локорегионална контрола након ендоскопских хордектомија. Иако не постоји статистички значајна разлика она је евидентна као боља ефикасност контроле болести хордектомијама спољним приступом. Резултати других студија потврђују ефикасност хордектомија и крећу се код Eckel и сар. за T1 87%, Ambrosch и сар. 92% за T1a и 80% за T1b, Motta и сар. 85% за T1, Sjögren и сар. 89% за T1a, Peretti и сар. за T1 95%.<sup>11,163-167</sup> У односу на ове резултате резултат хордектомија начињен спољашњим приступом спада у сам врх ефикасности контроле рецидива. Резултат ендоскопских хордектомија спада у ред оних на доњој граници. У односу на резултате објављених студија лечених T1 глотисних карцинома радиотерапијом, Mendenhall и сар. 93%, Johansen и сар. 85%, Cellai и сар. 84%, Smee и сар. 83%, резултат ове студије је компарабилан.<sup>168-171</sup> Резултати хирушког лечења и примарно зрачне терапије раних глотисних карцинома су компарабилни. Сматра се да су функционални резултати бољи код болесника који су били на зрачној терапији. Smee и сар. у својој студији од 356 третираних радиотерапијом налазе у 5% поремећај покретљивости гласнице.<sup>171</sup> Stephenson и сар. наводе фантастичне резултате са ниским рецидивом код глотисних карцинома који захватају предњу комисуру и који су подвргнути ласерској ресекцији.<sup>172</sup> Са потенцијалном адјувантном радиотерапијом онколошки резултати ових пацијената се не разликује од оних који не захватају предњу комисуру. Нашом студијом је добијен податак да спољне хордектомије имају изванредну контролу болести и готово најмању појаву рецидива од свих наведених студија. Ендоскопске хордектомије представљају оне које се и изводе зарад мањег морбидитета али иако не значајно, евидентно дају слабију контролу болести у нашој студији. Анализирано кроз годину операције евидентан је пораст броја рецидива. Како је у том периоду дошло и до повећања броја ендоскопских операција појава рецидива се може посматрати из угла исте учесталости кроз годину. Иако се не ради о великој серији, локална контрола болести је боља али је у групи ендоскопских хордектомија присутна метастаза у регионалним лимфним чворовима иако се радило о T1 категорији. Такође, код хордектомија спољним

приступом је присутна метастаза у лимфном чвору врата иако се ради о Т1 карциномима. Иако карциноми раног стадијума глотиса важе за оне који касно дају метастазе у нашем материјалу је присутно 3 болесника који су имали Т1 категорију и касније развој регионалног или локорегионалног рецидива. Ставови појединих студија су такви да не постоји разлика у третману одабира раног глотисног карцинома, и да су резултати постигнути ендоскопском ласер хирургијом компарабилни са радиотерапијом.<sup>11</sup> Karatzanis и сар. су у студији упоређивањем ендоскопске ласер хирургије и отворених метода дошли до закључака да нема значајне разлике између ових двеју метода лечења ларингеалних карцинома по питању рецидивирања и DFS интервала.<sup>173</sup> Према литературно доступним подацима DFS за Т1 глотисне карциноме је 85-96%, за Т2 глотисне карциноме 66-84%. Резултат ове студије је компарабилан са резултатима поменутих аутора.

#### 5.1.8.3.2. Рецидиви након парцијалних ларингектомија (парцијалне вертикалне и супраглотисне ларингектомије)

Од укупног броја рецидива, 21.91% је развијено након примењених парцијалних ларингектомија. У даљем тексту ће бити анализирани примењене хируршке технике.

Фронталатералне ларингектомије су хируршке технике примењене у терапији глотисних карцинома Т1а, Т1б и Т2 категорије и N0 врата. Од укупног броја начињених фронталатералних ларингектомија код 7/52 (13.46%) болесника је дошло до развоја рецидива. Lei и сар. налазе у 15% развој рецидива код фронталатералних ларингектомија.<sup>174</sup> Код болесника код којих је дошло до развоја рецидива а оперисани су фронталатералном ларингектомијом најчешћи рецидив је регионални рецидив и он се јавио код 4 болесника од 7 колико је било укупно болесника са рецидивом и процентални износ је 57.14%. Затим следи локорегионални рецидив са 28.6% и локални рецидив 14.3%. Како се локална контрола постиже у 94.23%, фронталатералне ларингектомије представљају поуздане ларингектомије за селектоване случаје Т1а, Т1б и Т2. Регионална контрола болести се постиже у 88.5% случајева. Brumund и сар. наводе петогодишњу контролу болести код Т1 карцинома глотиса од 91% и 68.7% за Т2 карциноме.<sup>175</sup> Spector и сар. наводе у студији од 404 болесника са Т1 и 72 болесника са Т2, DFS од 93% и 92% у петогодишњем периоду.<sup>158,159</sup> Како се фронталатерална ларингектомија примењује у терапији раног стадијума глотисног карцинома када се не очекује метастазирање у регионалним лимфним чворовима, па се елективна дисекција



врата не изводи у овим случајевима, појава регионалног рецидива указује на способност глотисних тумора мале категорије да метастазирају.

Хемиларингектомија је парцијална ларингектомија применљива код селектованих Т2 категорија глотисног карцинома. Од укупног броја болесника са начињеном хемиларингектомијом код 17/97 (17.52%) је дошло до развоја рецидива. Cummings наводи студије Laccoureye и сар. са рецидивом од 26%, Johnson 23%, Som 24%.<sup>86</sup> Анализом је нађено да је најчешћи рецидив код хемиларингектомије локални рецидив са учесталашћу од 70.6%, регионални 11.8%, удаљене метастазе, локорегионални рецидив и удружени регионални рецидив и удаљене метастазе са учесталашћу од 5.9%. Локална контрола болести хемиларингектомијом се постиже у 86.6% случајева а регионална у 95.9% случајева. Миловановић и сар. наводе 17.3% локалних рецидива, 16.4% регионалних рецидива.<sup>155</sup> У студији је хемиларингектомија примењена истовремено са дисекцијом врата код 4 испитаника од чега је код двоје болесника патохистолошком анализом добијен N+ врат. Хемиларингектомијом се постиже добра регионална контрола болести са адекватном преоперативном дијагностиком потенцијалне раширености туморског процеса у лимфним чворовима врата. Локална контрола болести добијена овом анализом је боља у односу на претходно наведене студије. Такође, хемиларингектомијом се постижу онколошки резултати оперисаних Т2 карцинома који су значајно бољи у односу на резултате оперисаних Т2 карцинома ендоскопским ларингектомијама. Eckel и сар. наводе код Т2 карцинома 82% локорегионалне контроле, Ambrosch и сар. 84%, Motta и сар. 66%, Peretti и сар. 86%.<sup>11,163-166</sup> Резултати примарно зрачених болесника са Т2 карциномом и локорегионалном контролом су следећи: Mendenhall и сар. 80%, Johansen и сар. 61%, Garden и сар. 72%, Frata и сар. 73%, Smee и сар. 72%.<sup>168,169,171,176,177</sup> Резултат ове студије је 83.5% локорегионалне контроле болести Т2 карцинома, оперисаних хемиларингектомијама. Smee и сар. наводе да је код 53% болесника са примарном радиотерапијом Т2 карцинома имало поремећај покретљивости гласница.<sup>171</sup> Steiner и сар. су представили резултате ендоскопских ласерских ларингектомија код Т2 и Т3 карцинома глотиса, по којима се петогодишња контрола болести постиже код 74% и 68%.<sup>178</sup> Како је индикација за хемиларингектомију одређени глотисни Т2 карцином који се може ендоскопским путем оперисати а исто тако како је онколошка ефикасност компарабилна између ова два приступа, савремени став је да се примат преда ендоскопској хирургији којом се постижу бољи функционални резултати.

Супраглотисне ларингектомије или по препоруци ELD-а из 2014. године, отворене парцијалне хоризонталне ларингектомије тип I, су начињене код 82 испитаника од којих је 24 (29.23%) болесника развило рецидив и то у времену посматрања до 36 месеци након операције. Elegbede и сар. наводе рецидив у 25% случајева у петогодишњем периоду праћења.<sup>179</sup> Најчешће место рецидивирања је врат код 13/24 болесника или 54.2%, локални рецидив код 3/24 или 12.5%, удаљене метастазе код 3/24 или 12.5%, регионалне и удаљене метастазе, такође, код 3/24 или 12.5%, локорегионалне код 1/24 или 4.2% и локалне и удаљене метастазе код 1/24 или 4.2%. Локална контрола болести се постиже у 93.9%. Cummings наводи да је по различитим студијама енглеског говорног подручја, локални рецидив након супраглотисне ларингектомије присутан од 0% до 12.8%.<sup>86</sup> Овај резултат корелира са резултатом студије. У односу на Т стадијум постоји различит удео рецидива. Порастом Т категорије расте удео рецидива. У студији је обрађено 82 болесника оперисаних супраглотисном ларингектомијом због супраглотисног Т1 карцинома 48.8%, Т2 35.4%, Т3 11.0% и Т4а 4.9%. Локална контрола болести од 93.9% је резултат који је у складу са другим студијама. У студији пораст Т категорије болесника оперисаних супраглотисном ларингектомијом не прати пораст броја рецидива. Код Т1 категорије проценат рецидива је 27.5%, Т2 24.13%, Т3 66.66%. Како је на појаву регионалних рецидива већи утицај имао статус врата а супраглотисним ларингектомијама су оперисани болесници и са N0 и N+ вратом овај проценат рецидива је очекиван. У односу на Т категорију локална контрола болести након начињених супраглотисних ларингектомија је следећа: Т1 97.5%, Т2 93.1%, Т3 77.78%. Cummings наводи резултате Alonsa за Т1 90%, Т3 55%, Herranz-Gonzales Т1 92%, Т2 96%, Т3 100%, Восса Т1 91%, Т2 87%, Т3 83%.<sup>86</sup> Резултати ове студије се разликују у односу на резултате поменутих аутора у позитивном смислу. Како наводи Cummings, постоји велики диверзитет у локалној контроли болести након супраглотисне ларингектомије, док су добри резултати за Т1 и Т2 карциноме, дотле је нејасно да ли боље резултате имају болесници са Т3 или Т4 карциномима.<sup>86</sup> Prades и сар. наводе резултате супраглотисних ларингектомија за Т2 и Т3 карциноме и износе укупну контролу болести од 87%. Исти аутор наводи, у серији од 110 оперисаних болесника супраглотисном ларингектомијом, код 23% позитивне маргине ресекције.<sup>180</sup> Стога је потребно применити супраглотисну ларингектомију у пажљиво селектованим случајевима виших Т категорија. Dufour и сар. наводе за Т3 карциноме локалну контролу болести у трогодишњем периоду од 93.5% и петогодишњем периоду од

91.4%.<sup>181</sup> Lei и сар. саветују код таквих случајева постоперативну радиотерапију.<sup>174</sup> Регионална контрола болести је 79.26%. Овај податак указује на знатно учесталије рецидиве врата који настају на терену већ примењен дисекције врата због високог процента метастазирања супраглотисних карцинома. Herranz и сар. у студији од 84 супраглотисних ларингектомија свих стадијума болести, налази укупну контролу болести 91.6%.<sup>182</sup> Estomba и сар. су у студији пратили резултате ендоскопских супраглотисних и супраглотисних ларингектомија Т1, Т2 и Т3 категорије и укупна контрола болести у 3 годишњем периоду је износила 83% и 75%.<sup>183</sup> Elegbede и сар. наводе да хируршка терапија супраглотисних карцинома у односу на хеморадиотерапију има значајно боље резултате у контроли болести. По поменутој студији 75% оперисаних је без рецидива у петогодишњем периоду праћења, док је код хеморадиотерапије тај проценат значајно нижи и износи 55%.<sup>179</sup> Савремени ставови и препоруке су да се Т1 и Т2 карциноми супраглотиса ендоскопски третирају. Како се може уочити, онколошки резултати су задовољавајући и компарабилни отвореним методама, док у случајевима немогућности увида у читаво операционо поље може издвојити одређене болеснике за отворене хируршке методе отвореним хоризонталним парцијалним ларингектомијама типа I.

Проширених супраглотисних ларингектомија је урађено код 10 болесника. Појава рецидива је потврђена код 4 болесника (40.0%). Регионални рецидив је заступљен у 25%, локални и регионални рецидив 50% и рецидив око стоме 25%. Како је број испитаника мали није могуће значајније обрадити ову категорију ларингектомија. Такође, епиглотектомија са ресекцијом базе језика је урађена код 5 болесника. Појава рецидива је регистрована код 2/5 болесника (40.0%). Место рецидивирања је локални рецидив 50.0% и регионални рецидив 50.0%. Епиглотектомија је било 4, од тога је један болесник (25%) имао рецидив, удаљену метастазу. Како је недовољан број испитаника у овим категоријама детаљнија обрада није била могућа. Prades и сар. наводе резултате за супраглотисне ларингектомије проширене на базу језика у виду контроле болести од 83%.<sup>180</sup>

#### 5.1.8.3.3. Рецидиви након СНЕР, СНР и $\frac{3}{4}$ ларингектомија

У посматраном периоду начињених оперативних захвата валидна номенклатура ових ларингектомија је вршена по нивоу ресекције или по начину реконструкције. Па су тако ресекције у нивоу изнад крикоида подразумевале супракрикоидне

ларингектомије а у нивоу трахеје супратрахеалне ларингектомије. У односу на реконструкцију издвајале су се крикохиоидоепиглотопексије СНЕР sec Mayer-Piquet и крикохиоидопексије СНР sec. Labaул. У периоду анализе и обраде оперисаних болесника, валидна је била номенклатура по препоруци Европског ларинголошког друштва из 2014. године, која је подразумевала класификацију отворених хируршких техника на отворене парцијалне хоризонталне ларингектомие типа Па и Пб (ОРНЛ) као и атипичне ларингектомије у које спадају трочетвртинске ларингектомије. Како је у периоду посматрања била у употреби претходна номенклатура као функционално реконструктивне ларингектомије или субтоталне ларингектомије у делу ове студије која се бави ретроспективном анализом података су исте задржале ту терминологију.

Субтоталних ларингектомија је начињено код 84/844 (9.95%) болесника. Примењене су следеће оперативне технике: СНЕР sec Mayer-Piquet N=55, СНР sec. Labaул N=20,  $\frac{3}{4}$  ларингектомија sec. Ogura N=9. До појаве рецидива је дошло код 14/84 болесника што је представљало 16.67% рецидива. Две бројније групе оперисаних СНЕР и СНР су детаљније анализирани. Код СНЕР до појаве рецидива је дошло код 7/55 болесника тј. 12.72%. Најчесталији су локални рецидив и регионални код 3/7 или 42.85%, удаљене метастазе код 1/7 или 14.28%. Локална и регионална контрола болести је постигнута у 94.54%. Lассоугреуе и сар. наводе локалну контролу болести за Т1 и Т2 категорије тумора оперисаних СНЕР ларингектомијом од 98.2% у петогодишњем периоду посматрања.<sup>184</sup> Резултат ове студије је 87.27% укупне контроле болести. Како је ова ларингектомија начињена код испитаника и више Т категорије локална контрола болести је компарабилна. Chevalier и сар. наводе локалну контролу болести у 97.3% у петогодишњем периоду.<sup>185</sup> Laudadio и сар. наводе резултате за Т3 и Т4 туморе оперисане СНЕР/СНР, контрола болести у 5-годишњем периоду праћења је 88.3%.<sup>83</sup> Врон и сар. наводе за Т2, Т3 и Т4 оперисане СНЕР и СНР 84% укупне контроле болести у петогодишњем периоду праћења.<sup>82,187,188</sup> Резултати ове студије су компарабилни са резултатима поменутих студија. Crampette и сар. наводе код СНЕР примењених код Т1 карцинома 100% контролу болести у петогодишњем периоду и код Т2 карцинома 92% локалне контроле.<sup>189</sup>

СНР представља ларингектомију која се изводи код примарно супраглотисних карцинома који су се проширили на глотис преко предње комисуре или вентрикулуса, који смањују покретљивост гласнице, врше инвазију преепиглотисног простора, или ограничену инвазију тиреоидне хрскавице. По Cummings-у резултати различитих

студија указују да су ширење супраглотисног карцинома на глотис налази у 20-54% случајева.<sup>86</sup> У студији је оперисано 20 болесника овом ларингектомијом и код 4/20 (20.0%) је дошло до развоја рецидива. Место рецидивирања је локал и код 2 болесника од 4 са развијеним рецидивом или 50.0%, регионални рецидив, такође, 2/4 или 50.0%. Локална и регионална контрола болести се постиже у 90.0% случајева. Lascourgeue и сар. наводе локалну контролу болести у 94.4% случајева, Chevalier и сар. наводе локалну контролу у 96.7%.<sup>184,185,190</sup> Pastore и сар. наводе 12.1% локалног рецидива, а укупно јављење рецидива је 17.5%.<sup>191</sup> Резултат студије је компарабилан са поменутиим резултатима иако број начињених СНР ларингектомија није велики.

Атипичне ларингектомије типа трочетвртинских ларингектомија по Огури нису у значајнијем броју урађене да би се добијени рецидиви могли анализирати по месту јављања.

#### 5.1.8.3.4. Рецидиви након „*near total*” ларингектомија

Анализирана је појава рецидива код болесника са начињеном *near total* ларингектомијом. Укупан број ових болесника је био 38/844 (4.5%). *Near total* ларингектомија у селектованим случајевима даје болесницима могућност избегавања тоталне ларингектомија и последично боље функционалне резултате. Трахеостома је трајна али је глас бољих карактеристика. Јовић наводи шире индикације за *near total* ларингектомију као што су узнапредовали супраглотисни карциноми, карциноми са ширењем на базу језика, ждрело, тиреоидну жлезду.<sup>129</sup> У студији су два болесника оперисана *near total* ларингектомијом због ширења процеса на базу језика. Код 9/38 (23.68%) болесника се јавио рецидив у трогодишњем периоду праћења. Укупна контрола болести је 76.32%. Према месту јављања рецидива, најчешћи рецидив је регионални са 77.78% (7 од 9 болесника са рецидивом након ове ларингектомије), локални код 1/9 или 11.1% и локорегионални, такође, код 1/9 или 11.1%. Локална контрола болести се постиже у 94.74% а регионална у 78.95%. По наводу Маатон и сар. наводе рецидив у 15.8% за Т3 и Т4 карциноме у периоду праћења од две године након интервенције.<sup>85</sup> Andrade и сар. наводе рецидив у 19.05% у петогодишњем периоду праћења.<sup>193</sup> De Santo, Pearson и Olsen наводе код само 4 пацијента рецидив од 39, што чини 10.25%. Локални рецидив по Gavilan-у је 10.4% а регионални 4.2%.<sup>24</sup> По Јовићу и Swobodі локална контрола болести се постиже у 98% а број тоталних ларингектомија се може свести на 15%.<sup>129</sup> Bernaldez и сар. наводе укупну контролу

болести 72.4%, 5% локалног рецидива, 16% регионалног и 10% удаљених метастаза.<sup>194</sup> Резултати добијени овом студијом су компарабилни са студијама других аутора и показују добру локалну контролу болести док је регионална контрола болести нижа због значајнијег учешћа N+ врата. Са добром локалном контролом регионални рецидив зависи од статуса врата. Болесницима са начињеном *near total* ларингектомијом је у 47.4% врат био позитиван.

Иако су објављене студије које су знатно утицале на популаризацију нехируршких метода орган презервације, на првом месту *Department of Veteran Affairs Laryngeal Cancer Study Group 1991*, и касније *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Trial 9-11* у којој су доминантно T3 карциноми ларинкса, и које су пружиле алтернативу тоталној ларингектомији и довеле до значајног пада учесталости тоталне ларингектомије у последње две деценије, тотална ларингектомија и даље представља у неким центрима водећи приступ узнапредовалих карцинома.<sup>12,15,86</sup> Хируршке технике којима се избегава тотална ларингектомија спадају у хируршке орган презервирајуће технике и у значајној мери смањују потребу за тоталном ларингектомијом. Уколико због проширености болести није могуће обезбедити довољну онколошку радикалност у нашој средини метода избора је тотална ларингектомија. У центрима где је водећа примарна употреба зрачне терапије и/или хемотерапије, тотална ларингектомија се користи као *salvage* хирургија код присуства рецидива или као вид третмана узнапредовалих ларингеалних карцинома који нису одреаговали на индукциону хемотерапију. Због емотивних приступа у лечењу узнапредовалих ларингалних карцинома и жеље „за гласом из плућа“ ризикујемо да одређени број болесника умире који то не би да им је начињена тотална ларингектомија (цитат De Santo).<sup>17</sup>

#### 5.1.8.3.5. Рецидиви након тоталних ларингектомија

Анализом испитаника, тотална ларингектомија је начињена код 275/844 (32.6%) болесника. Код 76/275 (27.64%) болесника је у трогодишњем периоду праћења дошло до развоја рецидива. У односу на место јављања рецидива најзаступљенији је регионални рецидив код 45/76 или 59.21% болесника, локорегионални код 11/76 или 14.47%, локални код 7/76 или 9.21%, удаљене метастазе код 6/76 или 7.89%, удружене регионалне и удаљене метастазе код 7/76 или 6.58% и стомални рецидив код 2/76 или 2.63% болесника. Трогодишња контрола болести је постигнута код 72.4% болесника. Локална контрола болести је постигнута у 93.45%, регионална контрола болести у

77.82%. Удаљене метастазе и удружене метастазе са регионалним рецидивом су присутне код 4% болесника. Постоји велики број студија објављен од стране различитих аутора којима се даје процена локалне контроле. Како је у тим студијама заступљеност локалног рецидива посматрана у односу на Т категорију ради компарације са њима начињена је анализа локалних рецидива у односу на Т категорију. Код испитаника који су развили рецидив а оперисани су тоталном ларингектомијом 1 болесник је имао Т2 категорију. Због лоше плућне функције је оперисан тоталном ларингектомијом и развио је регионални рецидив. Остали испитаници су били Т3 и Т4а категорије и то да је 159 болесника имало Т3 категорију а 113 је било Т4а категорије. Код испитаника са Т3 категоријом укупна контрола болести је 72.96%. Локална контрола болести се постиже у 96.22%, регионална контрола болести у 76.1%, контрола удаљених метастаза 95.6%. Код Т4а карцинома укупна контрола болести се постиже у 71.68%. Локална контрола болести 87.61%, регионална контрола 80.53%, контрола удаљених метастаза 96.46%. Резултати других аутора су следећи: Woodhouse за Т3 наводи локалну контролу од 81%, за Т4 78%, Mittal збирно за Т3 и Т4 наводи локалну контролу у 75%, Yuen Т3N+ 82%, Т3N0 84%, Razack Т3 и Т4 локална контрола 53%, Jones Т3N0 81%, Foote Т3 74%, Т3N0 78%. Bryant Т3N0 69%, Kligerman Т3Т4N0 72%, Kowalsky Т3 77%.<sup>20</sup> MacKenzie и сар. налазе 65% локорегионалне контроле код Т3Т4N0N+ врата и 82% код Т3N0.<sup>20</sup> Pezier и сар. налазе локорегионалну контролу болести 87% и 38% удаљених метастаза.<sup>151</sup> Резултати добијени овом студијом су, у односу на резултате других аутора, значајно бољи и на самом врху су по питању контроле локалне проширености болести. Како су сви наведени резултати других студија резултати петогодишњег праћења очекивано је да су резултати ове анализе значајно бољи. Spector наводи да се 95% рецидива развије у прве 3.6 године, за очекивати је да би дошло до погоршања резултата ове студије за 5 процентних поена што и даље представља резултат извршене локалне контроле болести. Регионална контрола болести је значајно слабија и утиче на укупну контролу болести, време јављања рецидива и зависи од статуса врата. Како примарна ларингектомија нема утицаја на регионални рецидив инциденца ових рецидива ће бити описана у наредном делу дискусије везано за дисекције врата. Sessions и сар. наводе укупну контролу болести од 74% независно од типа примењеног лечења. Анализирали су седам различитих видова лечења и нису утврдили значајне разлике у преживљавању.<sup>195</sup>

#### 5.1.8.3.6. Рецидиви након фаринголарингектомија

Код 42/844 (4.97%) испитаника су начињене фаринголарингектомије. У студију су били укључени само испитаници са примарним ларингеалним карциномом који се проширио на фаринкс те је примењена тотална ларингектомија и парцијална фарингектомија. Од 42 оперисана болесника код 21 (50.0%) је дошло до развоја рецидива у периоду праћења од 36 месеци. Укупна контрола болести је 50.0%. Места рецидивирања су следећа: локални рецидив 5/21 или 23.81%, регионални рецидив 5/21 или 23.81%, удаљене метастазе 5/21 или 23.81%, локорегионални рецидив 3/21 или 14.29%, регионалне и удаљене метастазе код 3/21 или 14.29% болесника. Локална контрола болести се постиже у 80.95%, регионална контрола у 73.81%, контрола удаљених метастаза у 80.95%. У односу на Т категорију учесталост рецидива је следећа: болесници са Т3 категоријом оперисани фаринголарингектомијама имају у 42.10% развој рецидива. Болесници са Т4а категоријом имају у 56.52% развој рецидива. Инциденца места рецидива не показује статистичку значајност у односу на Т3 или Т4а категорију. Локална контрола болести је боља код Т4а и износи 91.3% у односу на локалну контролу код Т3 која износи 84.21%, што може указивати на рестриктивнију ресекцију и слабију процену локалне проширености туморског процеса.<sup>196</sup> Како је број испитаника са локалним рецидивом мали, ове вредности не могу узимати као репрезентативне. Остале категорије места рецидива показују бољу контролу болести код Т3 карцинома у односу на Т4а уз напомену да статистички не постоји значајност.

#### 5.1.8.4. Регионални рецидив и дисекција врата

Регионални рецидив се може јавити изоловано или удружено, и то удружено са локалним рецидивом и/или удруженим метастазама. Анализирана је инциденца регионалног рецидива са својим модалитетима у односу на N категорију врата. Учешће рецидива је следеће: код N0 врата 7.37%, N1 24.32%, N2a 21.43%, N2b 28.81%, N2c 46.77%, N3 72.72%. Постоји статистички високо значајна разлика у инциденци рецидива по N категорији. Са порастом N категорије расте и учесталост регионалног рецидива. Код N2a категорије је учешће рецидива нешто ниже у односу на N1 али је то највероватније због ограниченог броја испитаника са овим рецидивом, свега 3 болесника, па резултат треба узети са резервом. Вероватније је да је учесталост



рецидива за N2a категорију негде између суседне две категорије, N1 и N2b. Како су све категорије N+ категорисане након дисекције врата посебно је анализирана N0 категорија јер је она сачињавала две групе испитаника, оне којима није начињена дисекција врата (њих 358) и оне којима је начињена дисекција врата и након дисекције су имали категорију N0 (њих 266). Група испитаника којима је начињена дисекција врата и ХП прегледом није нађено постојање метастаза у лимфним чворовима врата су категорисани као N0. Како је код њих у трогодишњем временском интервалу праћења дошло до развоја регионалног рецидива закључује се да су то испитаници који су имали микрометастазе и који нису у тренутку ХП прегледа препознате. У овој категорији је било 22 болесника са регионалним рецидивом, 6 болесника са локорегионалним рецидивом и 1 болесник са регионалним рецидивом и удаљеним метастазама. Као број болесника са микрометастазама узет је 23 јер су болесници са локорегионалним рецидивом због могућности каснијег метастазирања локалног рецидива сматрани за несигурне за ову категоризацију. Укупан број микрометастаза је 23/266 што чини 8.65%. Како се рутински преглед обојених лимфних чворова хематоксилин-еозином у виду препарата сече микроножом дебљине 200 микрометара, могуће је „промашити“ метастазу. Delides и сар. наводе у студији да сечењем на дебљину од 100 микрометара могућност микрометастаза се креће у опсегу 2-25%.<sup>197</sup> Резултат микрометастаза који је добијен овом студијом је компарабилан. Хи и сар. налазе у 26.19% постојање микрометастаза. Од 85 испитаника код којих је ХП верификацијом, препарата бојених хематоксилин-еозином, искључено постојање метастаза, бојењем цитокератинским антителима АЕ1 и АЕ3 је доказано код 33 испитаника позитиван налаз, што представља 38.82%.<sup>198</sup>

Посматрано кроз остале N категорије закључује се да пораст N категорије доводи и до пораста учешћа регионалног рецидива. Повећање N категорије указује како на повећање солитарног чвора тако и на увећање броја позитивних лимфних чворова и њихову билатералност или контралатералност. Како ове промене значе и унапредовалост туморског процеса појава рецидива је у директној вези са њом. Spector и сар. су дали проценат рецидива по N категорији: за N0 врат 63.9%, N1 50.0%, N2 42.9%, N3 66.6%.<sup>160</sup> Компарација података са резултатима других студија је у појединим ситуацијама веома тешка. Узрок томе лежи у хетерогеним групама, различитим стадијумима болести. У овом последњем случају се примећује да резултат ове студије корелира са резултатима Spector-а и сар. за веће N категорије док је за ниже

N категорије различит.<sup>160</sup> Како нису узете у обзир и вредности T категорије очекиван је овакав диверзитет.

Анализом стране начињене дисекције и појаве рецидива није уочена статистичка значајност. Рецидиви регионалног карактера са својим модалитетима се јављају равномерном заступљношћу независно од стране дисекције и тога да ли је начињена обострана дисекција. Селективна дисекција је начињена код 400 болесника, од тога је код 351 болесника начињена као елективна, и терапијска код 49 болесника. Регионална контрола рецидива код елективних селективних дисекција је 84.62%, док је код терапијских селективних дисекција 67.35%. Регионална контрола рецидива код свих селективних дисекција врата, збирно, износи 82.5%. Модификована дисекција врата је начињена код 20 болесника и регионална контрола болести се постиже у 50.0% случајева, радикална дисекција је начињена код 5 болесника и није било појаве регионалног рецидива. Комбиноване дисекције (појам се односи на обостране дисекције код којих је са једне стране примећен један, а са друге стране други тип дисекције врата) су дале у 62.96% регионалну контролу болести. Очекиван је добар резултат регионалне контроле селективних елективних дисекција. Када се селективна дисекција примењује као терапијска онда је регионална контрола болести значајно нижа и у рангу је са комбинованим дисекцијама које су примењиване код узнапредовалих регионалних метастаза. Обзиром да је селективна дисекција, као елективна, једина примењивана код N0 врата а да су остале примењиване код сумње на N+ врат очекивана је разлика у учесталости регионалног рецидива.

Анализирана је и појава регионалног рецидива у односу на тип ларингектомије. Код ендоскопских хордектомија локална контрола болести је постигнута у 98.53%. Код хордектомија спољним приступом у 97.67%. Како ове ларингектомије подразумевају T1 и T1b глотисне карциноме где је проценат метастазирања у лимфне чворове врата низак, дисекција врата се не ради нити као елективна. Међутим, у одређеном броју испитаника је дошло до појаве регионалног рецидива који указује на висок потенцијал, појединачног тумора, да док је у ниској T категорији да метастазе. Како је регионална контрола болести висока, овакви случајеви су ретки.

Фронталатералне ларингектомије дају регионалну контролу болести у 88.46%. Укупно је урађено 52 фронталатералне ларингектомије где је код 6 болесника начињена и дисекција врата. 4 болесника је имало касније регионални рецидив од 6

којима је урађена дисекција врата. Како се код фронтолатералних ларингектомија не ради елективна дисекција врата због ниске стопе окултних метастаза у случајевима где је урађена дисекција она је начињена као терапијска. Постојање метастазе на врату код болесника којима је начињена фронтолатерална ларингектомија даје у високом проценту регионални рецидив и регионална контрола болести је због тога нижа. Анализа регионалне контроле болести код фронтолатералних ларингектомија N0 врата даје значајно нижи регионални рецидив. Резултати студије су компарабилни резултатима које су објавили Lei и сар.<sup>174</sup> Регионална контрола болести код хемиларингектомија се постиже у 95.87%. Код 4 испитаника који су оперисани хемиларингектомијом је начињена и дисекција врата. Од броја испитаника са начињеном хемиларингектомијом  $\frac{3}{4}$  (75%) је имало касније регионални рецидив. Регионална контрола болести код хемиларингектомија је значајно боља од локалне контроле болести. Код хемиларингектомије се не ради елективна дисекција врата, па је код поменутих 4 болесника дисекција урађена као терапијска. Као и код фронтолатералне ларингектомије, регионална контрола болести је боља када се хемиларингектомија примењује код N0 врата. Резултат добијен овом студијом је компарабилан са резултатима других аутора.<sup>11,163-166,169,171,176,177</sup>

Регионална контрола болести код супраглотисних ларингектомија се постиже у 79.26%. Код 3 болесника није урађена дисекција врата а начињена је супраглотисна ларингектомија. Код  $\frac{1}{3}$  (33.3%) је дошло до развоја регионалног рецидива. Како тумори супраглотисне локализације дају често метастазе на врату и како се не разликује дистрибуција N категорија у односу на T категорију супраглотисних карцинома, закључује се да супраглотисни карциноми у ниским T стадијумима дају метастазе на врату. Присуство окултних метастаза на врату супраглотисних карцинома је по другим ауторима високо, Петровић наводи 17.35%, Јовић 21.9%, Hosal (цит Werner) 33% па је елективна дисекција врата обавезна.<sup>24,148,199</sup> Процент рецидива оних којима није урађена елективна дисекција врата је висок, и знатно изнад процента регионалне контроле болести. Став је да се супраглотисни карциноми обавезно третирају и дисекцијом врата. Поједине студије су се бавиле анализом „*wait and watch*“ приступа код супраглотисних карцинома. Након примарно хируршке ендоскопске интервенције или се сачека пар недеља па се начини дисекција врата или се сачека на појаву метастаза на врату. Тај принцип је темељен на резултату добијеним да се укупно преживљавање и појава удаљених метастаза не разликује у односу на појаву

регионалне метастазе. Sessions и сар. наводе да се онколошки резултати не разликују код болесника којима је урађена елективна дисекција врата и оних којима се сачекало са дисекцијом до манифестне регионалне проширености болести.<sup>195</sup> У наредном делу дискусије ће бити говора о укупном преживљавању са освртом на преживљавање болесника са развијеним рецидивом. Ова студија, међутим, не може дати одговор на ту дилему, због тога што је испитаницима са супраглотисним туморима у истом акту начињена и ларингектомија и дисекција врата.

Код субтоталних ларингектомија типа Mayer-Piquet је код 9 болесника начињена дисекција врата због сумње на N+ врат. Код болесника којима није начињена дисекција врата није дошло нити код једног до каснијег развоја регионалног рецидива. Како је регионална контрола болести код ларингектомије по Mayer-Piquet-у 95.91% може се закључити да је елективна дисекција врата код СНЕР ларингектомије непотребна. Код СНР по Labaул-у је од 20 болесника код 12 начињена дисекција врата. Како је до појаве регионалног рецидива дошло код 1 болесника од 8 којима није начињена дисекција врата, што чини 12.5%, позивајући се на став Weisa да се елективне дисекције раде код свих карцинома који имају учесталост окултних метастаза већу од 20%, елективна дисекција се не мора практиковати.<sup>24</sup>

*Near total* ларингектомије су начињене код 36 болесника и код свих је начињена и дисекција врата. Код 20/36 (55.56%) је начињена елективна дисекција врата. Код 4 болесника од 20 којима је начињена елективна дисекција је дошло до развоја регионалног рецидива (20.0%). Регионална контрола болести се постиже у 78.95%. Како се *near total* ларингектомија примењује код узрапредовалих Т стадијума постојање окултних метастаза је високо и индикује примену елективне дисекције.

Тотална ларингектомија је била најзаступљенија ларингектомија. Од укупног броја испитаника њих 275 је оперисано тоталном ларингектомијом. Код 14/275 (5.1%) болесника није начињена дисекција врата. Код 4/14 (28.57%) болесника којима није начињена дисекција врата је касније дошло до развоја регионалног рецидива. Како је учесталост регионалног рецидива висока код N0 врата и износи 28.57%, став је да се код тоталне ларингектомије примењује елективна дисекција врата. Јовић наводи цитирајући Skolnik-а да је код ларингеалних тумора довољна латерална селективна дисекција врата, ограничена на регије II и III. Карциноми ларинкса само у 10% метастазирају у друге регије.<sup>18</sup>

#### 5.1.8.5. Рецидив и преоперативна трахеотомија

Анализом учешћа рецидива код болесника којима је начињена преоперативна трахеотомија није нађена значајност у развоју рецидива по питању преоперативне трахеотомије. Pezier и сар., такође, не налазе трахеотомију као предиктор развоја рецидива.<sup>200</sup> Иако је примењена преоперативна трахеотомија начињена код локално узнатредовалих тумора, који су компромитовали дисање, појава локалног рецидива није учесталија код ових испитаника у односу на оне којима није начињена преоперативна трахеотомија.

#### 5.1.8.6. Рецидив у односу на статус постхируршког третмана

Анализиран је утицај ТСТ на појаву рецидива. Добијени резултат показује **високо значајну статистичку разлику** у броју болесника са развијеним рецидивом у односу на статус индиковане зрачне терапије. Испитаницима којима је индикована ТСТ терапија, појава рецидива је значајно чешћа и износи 37.76% у односу на оне испитанике којима није индикована зрачна терапија и код којих се рецидив развио у 12.86%. Како је постоперативна зрачна терапија индикована болесницима са узнатредовалом болешћу, позитивним маргинама ресекције и непожељним патохистолошким налазима, чешћа појава рецидива у групи са ТСТ-ом је очекивана. У односу на статус зрачне терапије, да ли је комплетирана или није, такође, постоји **високо значајна статистичка разлика** у развоју рецидива међу болесницима анализираним по овој категорији. Испитаници са комплетираном зрачном терапијом имају појаву рецидива знатно ређе и то у 31.76% у односу на оне, којима је индикована постоперативна зрачна терапија а иста није спроведена до краја, где се појава рецидива јавља у 57.89%. Разлози примењиване зрачне терапије су били следећи: један број испитаника је примао зрачну терапију због N+ врата, друга група је примала зрачну терапију због локалне узнатредовалости болести али и због позитивних маргина ресекције, присуства непожељних патохистолошких налаза. Анализом испитаника који су примали зрачну терапију због узнатредовалости болести и позитивних маргина ресекције појава рецидива је **значајно** мања код оних који су комплетирали зрачну терапију у односу на оне са инкомплетном зрачном терапијом и износи 16.1% односно 48.1%. Постоји **високо значајна** разлика у инциденцији рецидива код болесника у односу на статус ТСТ, а код којих је она индикована због N+ врата. Болесници са

комплетираном зрачном терапијом имају рецидив у 39.4% док они са некомплетном зрачном терапијом имају рецидив у 62.5%. Наведени резултати указују да се применом зрачне терапије, након примарне хируршке терапије у случајевима узнапредовалости болести, значајно смањује могућност јављања рецидива. Како постоји разлика у контроли болести у односу на статус зрачне терапије, закључак је да зрачна терапија значајно утиче на контролу болести. Примена зрачне терапије након примарно хируршке терапије у лечењу узнапредовалих ларингеалних карцинома представља вид успешног лечења ларингеалних карцинома.<sup>2,86,135</sup> Sessions и сар. наводе да зрачна терапија не помаже код болесника са позитивним маргинама.<sup>195</sup>

Код 14 болесника је примена зрачне терапије била удружена са применом хемотерапије. Од тог броја само су 2 болесника комплетирали све циклусе хемотерапије те је узорак сувише мали за даљу компарацију и анализу.

#### 5.1.8.7. Третман рецидива

Код 191 болесника је дошло до развоја рецидива у трогодишњем периоду праћења. Од тог броја 114 болесника (59.68%) је прихватило даље лечење док 77 (40.32%) болесника није прихватило даље лечење рецидива болести. Од броја болесника са локалним рецидивом, 38/48 (79.2%) је прихватило даље лечење, 53/86 (61.6%) болесника са регионалним рецидивом је прихватило даље лечење, 10/23 (43.5%) болесника са локорегионалним рецидивом је прихватило даље лечење и 8/18 (44.4%) болесника са удаљеним метастазама је прихватило даље лечење. Група болесника категорисани као остало су болесници са удруженим локалним и удаљеним метастазама, регионалним и удаљеним метастазама, рецидивом око стоме који су због ограниченог броја испитаника издвојени и њих 5/16 (31.25%) је прихватило даље лечење.

Најчешћи третман локалног рецидива је тотална ларингектомија 22/38 (57.9%), парцијалне вертикалне ларингектомије су примењене код 4/38 (10.5%) болесника са локалним рецидивом, исто толико болесника са локалним рецидивом је третирано субтоталним ларингектомијама. Код 3/38 (7.9%) болесника са развијеним локалним рецидивом је примењена хордектомија спољним приступом. Један болесник је третиран тоталном ларингектомијом и зрачном терапијом, један је третиран зрачном

терапијом, један је третиран комбинованом хеморадиотерапијом. Успешност примењених метода лечења рецидива је анализирана укупним преживљавањем и резултати ће бити дискутовани у наредном делу дискусије. Објављене су студије третираних локалних рецидива ларингеалног карцинома *salvage* хирургијом. Mandapathil указује на неправилно коришћење термина *salvage* хирургија.<sup>15</sup> „Термин *salvage* хирургија није јасно дефинисан и користи се у опису другог покушаја лечења након дефинитивног третмана или као крајњи покушај лечења у случајевима рецидива болести који прате примарну хирургију, примарну зрачну терапију или хеморадиотерапију или комбинацију наведених“ (цит. Mandapathil).<sup>15</sup> У терапији ларингеалног карцинома *salvage* хирургија представља једину терапијску могућност и често коначни покушај лечења. Успешност *salvage* хирургије у третману ларингеалног карцинома је по ауторима различита и креће се до 45% код узнапредовалих и до 80% контроле болести код почетних карцинома.<sup>15</sup> Ganly наводи резултате успешног третмана локалног рецидива након неуспешне зрачне терапије.<sup>16</sup> Ganly код рецидива претходно третираних карцинома раних стадијума користи парцијалне ларингектомије као вид даљег третмана рецидива, док код рецидива узнапредовалих карцинома примењује тоталну ларингектомију. Rodrigues-Cuevas и сар. наводе резултате за тоталну *salvage* хирургију који су у рангу *salvage* парцијалне ларингектомије.<sup>201</sup> Како су најчешћи узроци локалног рецидива позитивне ивице ресекције и некомплетирана постхируршка терапија, примена *salvage* хирургије у тим ситуацијама се не доводи у питање већ њен обим. Обим ларингектомије који треба применити зависи од локалне узнапредовалости болести. У овој студији је најчешће рађена *salvage* хирургије применом тоталне ларингектомије што указује на рецидиве узнапредовалих стадијума болести.

Најчешћи третман регионалног рецидива је, очекивано, дисекција врата и то радикална дисекција врата. У студији је од 53 болесника који су имали регионални рецидив и прихватили даље лечење рецидива њих 42 (79.2%) је третирано дисекцијом врата. Код 4/53 (7.5%) болесника је регионални рецидив третиран радиотерапијом а хемотерапијом је третирано 6/53 (11.3%) болесника са регионалним рецидивом. Један болесник (1.9%) је био на симптоматској терапији код регионалног рецидива.

Локорегионални рецидив је био присутан код 23 болесника од чега је њих 10 (43.5%) прихватило даље лечење. Хемотерапија је примењена код 6/10 (60%) болесника, зрачна терапија код 2/10 (20%), парцијална ларингектомија

(хемиларингектомија) са зрачном терапијом код 1/10 (10%), тотална ларингектомија са дисекцијом врата код 1/10 (10%). Присуство локорегионалних рецидива указује на слабију контролу болести и чешће се јавља код узнапредовалих тумора. Како је даљи третман завистан од различитих чинилаца: мотивисаности болесника, прихватања даљег лечења, општег стања организма, карактеристика локорегионалног рецидива, одабир даљег вида лечења је специфичан за сваког испитаника понаособ узимајући у обзир све претходно побројане факторе. У студији је евидентан мањи број испитаника са удруженим удаљеним метастазама и локорегионалним рецидивом, отуда и најчешће селектирана хемотерапија у лечењу ових рецидива указује на сумњу да је процес у фази када се, применом хирургије и зрачне терапије, он не може контролисати.

Удаљене метастазе су присутне код 18/844 (2.13%) испитаника од чега је 8/18 (44.4%) прихватило даље лечење. Хемотерапија, и удружено хемотерапија са зрачном терапијом је најчешће коришћен вид даљег лечења са заступљеношћу од 62.5%. У студији је, као што је претходно поменуто, мањи број испитаника код којих је у трогодишњем периоду посматрања дошло до развоја удаљених метастаза. У студијама других аутора проценат удаљених метастаза је варијабилан. Markou и сар. налазе у 1% удаљене метастазе, док други аутори наводе присуство удаљених метастаза од 8% Ferlito, 8.5% Spector.<sup>3,108,136,160</sup> Са обавезним СТ прегледима у тражењу присуства удаљених метастаза и лаганим избацавањем неспецифичних метода типа рендгенграфије плућа, број новодијагностикованих удаљених метастаза расте. Како је у студијама других аутора тај број виши, једини одговор на питање зашто је мање удаљених метастаза у овој студији је лагано увођење, за ово друштво још увек скупих, дијагностичких метода. По Spector-у и сар. је неопходно пратити пацијенте у дужем периоду и то до 7 година.<sup>160</sup>

#### 5.1.9. Укупно преживљавање (OS)

Параметри који дефинишу онколошку ефикасност појединог третмана су преживљавање и појава рецидива. Преживљавање може бити представљено као укупно преживљавање (*overall survival OS*), релативно преживљавање или као преживљавање специфично за болест (*disease specific survival DSS*). Релативно преживљавање је преживљавање које узима у обзир и очекивани животни век популације одређеног простора, а *DSS* представља преживљавање болесника везано за дату болести и узима у



обзир смртне случајеве који су последица посматране болести. У овој трогодишњој ретроспективној студији рађено је укупно преживљавање које у односу на *DSS* увек има ниже вредности јер узима у обзир и болеснике чији узрок смрти није везан за болест која је предмет анализе. У посматраном периоду смртни исход је забележен код 150 испитаника што чини 17.78%. Просечно време до смртног исхода је 16.07 месеци. Укупно трогодишње време преживљавање је 82.2%. Компарација резултата са резултатима других студија је отежана због различитог периода праћења, структуре испитаника у студијама, различитих примењених видова лечења. Hoffman и сар. увидом у SEER базу наводе петогодишње преживљавања за период 1980-1982 од 68.1% и 64.7% за период 1992-1999.<sup>8</sup> Misono и сар. наводе у студији од 10429 болесника укупно трогодишње преживљавање од 95% за T1 карциноме.<sup>202</sup>

#### 5.1.9.1. Укупно преживљавање у односу на социодемографске карактеристике

Методом регресионе анализе урађено је испитивање појединих обележја испитаника (пол, старост, присуство штетних навика пушења и конзумације алкохола, нивоа стручне спреме) и њихов потенцијални утицај на преживљавање. Сох регресионом анализом није нађена значајност нити за један испитивани параметар. У односу на пол постоји гранична вредност  $p=0.0508$  утицаја на исход лечења. Болесници мушког пола имају OS 81.1% док испитаници женског пола имају 91.2%. Иако је униваријантном анализом утврђено да постоји разлика у преживљавању међу испитаницима по полу методом мултифакторијалне анализе она није идентификована као значајан фактор у предикцији исхода.<sup>200</sup> Резултати студије се слажу са резултатима осталих студија уз напомену да је значајност на самој граници. Анализа утицаја старости испитаника на преживљавање није показала статистичку значајност у разлици преживљавања испитаника млађих од 60 година и старијих од 60 година. Млађи од 60 имају OS од 83.7%, док старији од 60 година имају 80.8%. Методом регресионе анализе није нађен утицај животне доби испитаника на исход лечења. Pezier и сар. такође, испитивањем преживљавања у петогодишњем периоду не налазе значајан утицај животне доби. Присуство штетних навика, пушења и конзумације алкохола нису карактеристике испитаника које утичу на укупно преживљавање.<sup>200</sup> Испитаници који пуше имају 3-годишњи OS 82.3%, непушачи 88.1%, бивши пушачи 78.4%. Испитаници који конзумирају алкохол имају OS 79.9%, а они који не конзумирају алкохол 83.1%.

Иако је конзумација алкохола, униваријантном анализом, идентификована у претходном делу дискусије као фактор који је значајан у настанку карцинома, ширењу туморског процеса и развоју рецидива, алкохол није препознат као предиктор крајњег исхода.<sup>138</sup> Анализом нивоа стручне спреме на исход лечења није нађена значајност у нивоу образовања. С'обзиром да се испитаници различитих нивоа образовања нису разликовали по другим испитиваним параметрима, присуства штетних навика, унапредовалости туморског процеса, појаве рецидива, ниво образовања није фактор који се може посматрати као предиктор исхода.

#### 5.1.9.2. Укупно преживљавање у односу на примарну локализацију карцинома ларинкса

Анализа примарне локализације туморског процеса на крајњи исход лечења, униваријантном анализом је показала значајну разлику у 3-годишњем OS међу испитаницима са супраглотисним, глотисним и субглотисним карциномима. Најбоље преживљавање имају глотисни карциноми код којих је OS 85.2%, супраглотисни са 74.8% и субглотисни са 66.7%. Како је број субглотисних карцинома ограничен, они нису узимани у даље анализе и компарације. Супраглотисни карциноми су чешће од глотисних у унапредовалом стадијуму болести, са чешћим регионалним ширењем болести. Инциденца рецидива је значајно чешћа код супраглотисних карцинома у односу на глотисне. Мултиваријантном анализом је доказана да **примарна локализација карцинома има утицаја** на крајњи исход и трогодишње преживљавање.

#### 5.1.9.3. Укупно преживљавање у односу на TNM статус

Анализом укупног преживљавања у односу на T категорију доказана је значајна статистичка разлика међу испитаницима по вредности T категорије. Униваријантном анализом је утврђено да се укупно преживљавање болесника разликује у односу на T категорију. Глотисни T1a карциноми имају најбоље трогодишње преживљавање и оно износи 96.17%, T1b 93.99%, T2 87.20%, T3 78.45%, T4a 65.66%. Супраглотисни карциноми, такође, имају различито преживљавање у односу на T категорију. T1 84.04%, T2 83%, T3 75.12%, T4a 62.13%. Како је униваријантном анализом доказано различито преживљавање у односу на примарну локализацију тумора, увидом у

поменуте вредности се уочава да је било која Т категорија глотиса значајно бољег преживљавања у односу на исту Т категорију супраглотисних карцинома. Chera и сар. у студији петогодишњег праћења Т1N0 и Т2N0 глотисних карцинома примарно третираних радиотерапијом налазе OS од 82% и 76%.<sup>161</sup> Hinerman и сар. наводе резултате за супраглотисни карцином Т1 у петогодишњем периоду праћења од 65% и Т2 59%.<sup>21</sup> MacKenzie и сар. наводе за Т3N0 у двогодишњем периоду праћења OS 82%.<sup>20</sup> Hoffman и сар. наводе за Т3N0 5-годишње преживљавање од 52.9% за оне који су третиран само хирургијом, 55.4% за оне третиране хируршки и зрачном терапијом, 33.1% за оне третиране само зрачном терапијом и 50.7% за оне третиране хеморадиотерапијом.<sup>8</sup> Spector и сар. наводе DSS за Т1 86%, Т2 0%, Т3 50%, Т4 39%. Pezier и сар. наводе за Т3 43.3%, Т4 33.8%.<sup>151,158-160</sup> Увидом у резултате других аутора евидентна је различитост OS у односу на Т категорију. Проблем у компарацији је тешко превазићи због разлика у дужини посматраног периода, укупном преживљавању и специфичном преживљавању, али и вредности Т категорија које утичу на преживљавање заједно са N категоријом врата. Поједини резултати су добијени на веома малом узорку (Spector нема нити једног испитаника у Т2 категорији и преживљавање је 0%).<sup>159</sup> У односу на све остале резултате, резултат ове студије показује преживљавање које је значајно боље али треба напоменути и да је период праћења краћи. У односу на резултате MacKenzi-а који је навео резултат за двогодишње праћење, резултат ове студије је компарабилан. **Мултифакторијалном анализом је вредност Т категорије преопозната као предиктор исхода.**

Униваријантном анализом N категорије и коначног исхода нађена је значајна разлика међу испитаницима. Преживљавање код испитаника са N0 (од оних којима је начињена дисекција врата и ХП налазом потврђен налаз) вратом је значајно боље и износи 85.18% у односу на оне са N+ вратом 61.13%. Pezier и сар. налазе да је статус врата један од најважнијих предиктора исхода.<sup>151</sup> **Мултифакоријелном анализом је N категорија препозната као предиктор исхода лечења.** У односу на N категорију, укупно, N0 даје трогодишње преживљавање 90.4%, N1 66.1%, N2a 78.58%, N2b 54.32%, N2c 59.91%, N3 27.0%. Pezier и сар. наводе за N0 60.6%, N1 53.6%, N>1 16.4% у студији узрапредовалих ларингеалних карцинома.<sup>151</sup> N категорија супраглотиса даје ниже OS у односу на исту N категорију глотисних карцинома. Овај податак је у складу са OS у односу на примарну локализацију тумора и Т категорију тумора примарно

супраглотисне и глотисне локализације. Spector и сар. наводе DSS за стадијум IV и то за: N0 36%, N1 50%, N2 57%, N3 33%.<sup>135</sup>

Анализом утицаја G категорије на коначни исход није нађена статистичка значајност. Степен диференцираности тумора не утиче на коначан исход лечења. Код испитаника са G1 категоријом трогодишњи OS је 83.5%, G2 78.8%, G3 78.07%. Степен диференцираности тумора се разликује код испитаника код којих је дошло до развоја рецидива и сагласно са радовима других аутора има утицаја на појаву рецидива док његова предиктивна улога у крајњем исходу није потврђена.<sup>136</sup>

Из претходно наведеног, да на укупно преживљавање утиче вредност T и N категорије, анализиран је утицај стадијума болести на коначни исход. Поделом испитаника у две групе, почетног стадијума ларингеалног канцера и узнапредовалог ларингеалног канцера уочена је **значајна разлика** у трогодишњем преживљавању. Код раног стадијума трогодишње преживљавање износи 94.05%, код узнапредовалог износи 71.44%. Стадијум болести није препознат у мултиваријантној анализи као предиктор исхода када је испитиван утицај почетног и узнапредовалог стадијума. Униваријантном анализом постоји значајна разлика у трогодишњем преживљавању међу испитаницима различитог стадијума болести. Стадијум 0 има 5 болесника и преживљавање је 100%, стадијум I 95.4%, стадијум II 90.83%, стадијум III 81.66%, стадијум IVa 65.4%, стадијум IVb 27.34%. Пораст стадијума прати и смањење укупног преживљавања. Spector и сар. такође наводе статистичку значајност у својој студији и наводе да пораст стадијума прати смањење преживљавања.<sup>135</sup> Hinerman и сар. дају податке OS у петогодишњем периоду праћења за примарно зрачене болеснике са супраглотисним карциномом и то за стадијум I 65%, стадијум II 59%, стадијум III 53%, стадијум IVa 33%, стадијум IVb 6%. Исти аутор наводи OS у петогодишњем периоду за глотисне карциноме од 52% за стадијум III и 67% за стадијум IVa.<sup>21</sup> Уочљива је разлика у преживљавању датом од стране различитих аутора због већ поменутог великог диверзитета испитаника и разлике у периоду праћења. Резултат ове студије показује боље резултате укупног преживљавања што је и очекивано, обзиром на краћи период посматрања. **Стадијум болести је мултифакторијалном анализом препознат као предиктор исхода**, за разлику од његовог предиктивног утицаја на крајњи исход у дихотомној варијацији на рани и узнапредовали, где нема предиктивне значајности, анализа стадијума са свим његовим модалитетима је показала значајан утицај на крајњи исход.

## 5.1.9.4. Укупно преживљавање у односу на оперативни третман

Анализом трогодишњег преживљавања испитаника у односу на примењени различит тип ларингектомије је доказана значајна статистичка разлика. Како је примењени тип ларингектомије одређен степеном локалне проширености туморског процеса али и општег стања организма, очекиван је резултат различитог трогодишњег преживљавања. Хордектомије дају најбољи резултат и он износи 97.35%, парцијалне ларингектомије 86.61%, субтоталне ларингектомије 85.72%, *near total* ларингектомије 79.02%, тоталне ларингектомије 72.59%, фаринголарингектомије 59.55%. Анализирано појединачно у односу на подтип начињене ларингектомије резултати су дати у наредним редовима.

Не постоји статистички значајна разлика у преживљавању међу испитаницима по типу начињене хордектомије. Хордектомије ендоскопским приступом дају 3 годишње OS од 97.05%, а хордектомије спољним приступом 97.66%. Резултати су компаративни резултатима других аутора.<sup>11</sup> Савремени приступ у лечењу ларингеалних карцинома подразумева да се Т1 карциноми глотиса решавају ендоскопски. Како је код таквих карцинома примена ендоскопске хирургије оправдана и резултати који су постигнути овим видом хируршког лечења су у потпуности, како онколошки тако и функционално компарабилни са отвореним хируршким методама. Резултат ове студије то и потврђује.

Фронталатералне ларингектомије дају, у групи парцијалних ларингектомија, најбоље резултате по питању преживљавања. Трогодишње преживљавање износи 92.32%. Lei и сар. наводе у студији резултат за трогодишње преживљавање од 96.7% и петогодишње од 85.1%.<sup>174</sup> Хемиларингектомије дају трогодишње преживљавање од 89.68%. Миловановић и сар. наводе петогодишње преживљавање код хемиларингектомија од 79%.<sup>155</sup> Парцијалне вертикалне ларингектомије дају укупно петогодишње преживљавање од 53% до 56% у зависности од статуса врата, дисекције врата и постоперативне зрачне терапије (цит. Ambrosch).<sup>11</sup> Супраглотисне ларингектомије дају трогодишње преживљавање 80.43% а уколико су проширене на базу језика проценат преживљавања је 60%. Резултати су компарабилни са резултатима осталих аутора. Estomba и сар. наводе 67.7% за трогодишње преживљавање Т1,Т2 и Т3 карцинома супраглотиса оперисаних ендоскопским путем и 62.5% за Т1,Т2 и Т3 карциноме оперисане супраглотисном ларингектомијом спољашњим приступом.<sup>183</sup>

Prades и сар. наводе петогодишње преживљавање од 63% и 47% код супраглотисне ларингектомије проширене на базу језика.<sup>203</sup> Herranz и сар. наводе успешност од 78.9% оперисаних супраглотисном ларингектомијом стадијума од I до IV.<sup>182</sup> Bron и сар. наводе резултате за DSS у петогодишњем периоду праћења од 92% до 92.5% за T1, T2.<sup>82</sup> Laccourteue и сар. наводе 3-годишње OS од 64.2% за супраглотисне карциноме на хемотерапији и супраглотисној ларингектомији.<sup>190</sup> Elegbede и сар. наводе да не постоји разлика у петогодишњем укупном преживљавању болесника са супраглотисним карциномима који су примарно оперисани и они који су подвргнути орган презервационом моделу. Петогодишње преживљавање по поменутиим ауторима је 52%.<sup>179</sup> Савремени концепт подразумева да се сви T1 и T2 карциноми ларинкса хируршки третирају ендоскопским приступом. Онколошки и функционални резултати након оваквих третмана су задовољавајући и у потпуности компарабилни са отвореним хируршким техникама иако оне пружају више могућности за адекватну реконструктивну хирургију.

Група функционалних ларингектомија се не разликује међусобно по исходу лечења. Најбоље трогодишње преживљавање има СНР и то 89.97%, СНЕР 87.27%,  $\frac{3}{4}$  ларингектомија sec. Ogura 66.7%. Резултати других аутора су следећи: Laccourteue и сар. дају 3-годишње преживљавање за СНЕР 93.3%, Chevalier и сар. дају петогодишње преживљавање за СНЕР 95.5%, Pastore за СНР/СНЕР 88.7%, Bron даје петогодишње преживљавање 68% за СНЕР и СНР ларингектомије, Laudadio 85% за СНР и СНЕР, Накајата 86% за СНР и СНЕР.<sup>82,83,185,190,191,204</sup> Резултати ове студије су компарабилни са резултатима других аутора. *Near total* ларингектомија sec. Pearson у групи са тоталним ларингектомијама и фаринголарингектомијама, униваријантном анализом не показује значајну разлику у односу на поменуте ларингектомије. Трогодишње преживљавање болесника оперисаних *near total* ларингектомијама износи 79.02% а тоталних ларингектомија 72.59%, фаринголарингектомија дају 59.55% трогодишњег преживљавања. Овим се доказује да се применом *near total* ларингектомије не губи на онколошкој радикалности и последично слабијим резултатима преживљавања већ напротив, да се њеном применом постиже готово идентично преживљавање као и применом тоталне ларингектомије али су функционални резултати свакако бољи. Маатон даје резултат за *near total* ларингектомију у двогодишњем периоду праћења од 76%, што је скоро идентичан резултат резултату добијеном у овој студији.<sup>85</sup> Andrade и сар. дају чак петогодишњи резултат *near total* ларингектомије од 81.7%.<sup>193</sup> Spector и

сар. наводе петогодишње преживљавање од 69% за примењену тоталну ларингектомију код T3N0 карцинома.<sup>135</sup> Pezier и сар. наводе петогодишње преживљавање за тоталну ларингектомију 51.4%.<sup>151</sup> Трогодишње преживљавање болесника оперисаних фаринголларингектомијама је најниже од свих примењених типова ларингектомија и износи 59.55%. Roux и сар. наводе трогодишње и петогодишње преживљавање болесника оперисаних фаринголларингектомијама од 69% и 56%.<sup>205</sup> Слабији резултати преживљавања болесника са фаринголларингеалним карциномима је очекиван јер се ради о узнатредовалим карциномима, мултиплим карциномима који су синхрони, са присутним раним метастазирањем што има утицаја на коначни исход.

Постојање регионалних метастаза у лимфним чворовима врата смањује преживљавање за око 50%.<sup>206,207</sup> Униваријантном анализом начињене дисекције врата код испитаника у односу на крајњи исход лечења нађена је статистички високо значајна разлика. Испитаници са начињеном дисекцијом врата имају **значајно мање** трогодишње преживљавање и износи 74.53% у односу на испитанике којима није начињена дисекција врата, где трогодишње преживљавање износи 92.32%. Униваријантном анализом типа дисекција врата и крајњег исхода лечења нађена је значајна разлика укупног преживљавања у односу на тип дисекције. У студији је потврђено 100% трогодишње преживљавање болесника оперисаних радикалном дисекцијом врата. Како је сувише мали број испитаника са начињеном радикалном дисекцијом врата овај резултат треба узети са резервом. Од броја испитаника са дисекцијом врата њих 400 је имало начињену селективну дисекцију врата са укупним трогодишњим преживљавањем од 79.73%. Модификована дисекција врата даје 44.93% а комбинована дисекција 46.12% укупног трогодишњег преживљавања. Очекиван је резултат да болесници са начињеном дисекцијом имају значајно мањи проценат трогодишњег преживљавања у односу на оне којима није начињена дисекција. Статус врата је препознат као фактор по коме се разликује преживљавање испитаника и који представља предиктор исхода. Како су дисекције углавном рађене код N+ врата разлика у укупном преживљавању је очекивана. Pezier и сар. налазе да дисекције врата, нарочито билатералне, униваријантном анализом, значајно утичу на проценат петогодишњег преживљавања.<sup>151</sup>

#### 5.1.9.5. Укупно преживљавање у односу на постхируршки третман

Трогодишње преживљавање је анализирано у односу на индикован третман зрачном терапијом. Болесници којима није индикована зрачна терапија, након примарно хируршке терапије, имају OS од 92%, они којима је индикована зрачна терапија имају OS 67.07%. У односу на статус зрачне терапије, да ли је комплетирана или није, постоји значајна разлика у трогодишњем преживљавању. Код болесника са комплетираном зрачном терапијом OS је 74%, код болесника којима није комплетирана зрачна терапија OS је 43.23%. Мултифакторијалном анализом статус ТСТ није идентификован као предиктивни фактор исхода лечења. Како је индикација за постоперативни третман зрачном терапијом узнатредовали туморски процес, како локално тако и регионално, позитивне маргине ресекције, присуство нежељених патохистолошких налаза (екстракапсуларног ширења као и периваскуларне и перинеуралне инфилтрације), очекиван је резултат слабијег преживљавања болесника којима је индикована зрачна терапија. У односу на статус терапије такође постоји статистички значајна разлика што указује да зрачна терапија након примарно хируршке терапије знатно утиче у контроли болести и коначном исходу. Посматрано на каскади догађаја, трогодишње преживљавање болесника којима је индикована зрачна терапија је значајно ниже у односу на оне којима није индикована зрачна терапија, али је трогодишње преживљавање значајно боље код оних болесника који су спровели индиковану зрачну терапију до краја у односу на оне који то нису.

#### 5.1.9.6. Укупно преживљавање у односу на специфичност ХП налаза

Анализа непожељних патохистолошких налаза (екстракапсуларног ширења, периваскуларне и перинеуралне инфилтрације) је показала униваријантном анализом значајан утицај на преживљавање. Код испитаника са екстракапсуларним ширењем трогодишње OS је 39.21% и значајно је ниже од преживљавања испитаника без екстракапсуларног ширења 62.35%. Испитаници са периваскуларном и перинеуралном инфилтрацијом имају, такође, значајно ниже трогодишње преживљавање у односу на испитанике који немају такав ХП налаз и износи 34.14% и 63.63%. Pezier и сар. налазе код испитаника са екстракапсуларним ширењем петогодишње преживљавање од 19.8%, код болесника са перинеуралним 30%, а са периваскуларним 25.7%. Исти аутор наводи да није нађена значајна разлика у предикцији исхода постојањем ових



нежељених хистопатолошких налаза.<sup>151</sup> У студији је мултифакторијалном анализом доказано да екстракапсуларно ширење и перваскуларна и перинеурална инфилтрација нема утицаја на крајњи исход. Иако, по наводу истог аутора присуство екстракапсуларног ширења означава потребу за постоперативном зрачном терапијом овај налаз није препознат као предиктор исхода.<sup>151</sup> Разлози због којих се поменуте карактеристике не идентификују мултифакторијалном анализом као предиктори исхода треба потражити у томе да поменути налази последично изискују примену радикалнијих хируршких техника и последичног зрачења, где се ти фактори онда идентификују као значајни у предикцији крајњег исхода. Разлика у преживљавању болесника са овим нежељеним ХП налазима није занемарива и они су као такви ушли у најновију TNM класификацију баш из тог, потенцијалног, разлога значајног утицаја на крајњи исход лечења.

#### 5.1.9.7. Укупно преживљавање у односу на појаву рецидива

Анализом трогодишњег преживљавања у односу на појаву рецидива добијена је статистички високо значајна разлика. Испитаници са рецидивом у много мањем проценту доживе три године након операције и OS износи 47.64% у односу на 92.34% трогодишњег OS испитаника без рецидива. Појава рецидива је значајан предиктивни фактор коначног исхода. У односу на место јављања рецидива анализирано је трогодишње преживљавање и утврђено да локални рецидив има OS 72.91%, регионални рецидив 40.69%, локорегионални 39.13%, удаљене метастазе 38.88%, регионални рецидив удружен са удаљеним метастазама 3.33%. У односу на тип примењене ларингектомије и појаве рецидива анализиран је трогодишњи OS. Код хордектомија **постоји значајна разлика** у преживљавању болесника са и без рецидива. Они који су оперисани хордектомијом и нису имали развијен рецидив трогодишњи OS је 99.24%, док је OS оних који су имали рецидив након хордектомије 81.21%. Код хордектомија појаву рецидива треба очекивати доминантно локално. Како појава рецидива значајно смањује успех лечења, пажњу свакако треба усмерити на постоперативни период контроле болести. Боље трогодишње преживљавање болесника са рецидивом након хордектомија у односу на рецидиве након примењених опсежнијих хируршких метода треба потражити у бржој дијагностици, могућој реоперацији, која иако радикалнија не мора бити толико радикална да опсежније утиче

на функције па и одлучивање болесника за исте. Рецидиви код опсежнијих ларингектомија носе и специфичност да један број боленика не пристаје на даље хируршко лечење што свакако има последичног утицаја на крајњи исход. Испитаници са развијеним рецидивом након хемиларингектомије имају значајно нижи трогодишњи OS у односу на оне који нису имали развијен рецидив и износи 66.51%, 94.81%. Испитаници са начињеном фронтолатералном ларингектомијом који су имали рецидив болести имају значајно нижи трогодишњи OS у односу на оне који нису имали рецидив болести и износи 57.14%, 97.71%. Болесници са развијеним рецидивом након супраглотисне ларингектомије имају значајно ниже трогодишње преживљавање у односу на оне који нису имали развијен рецидив и износи 62.54% и 87.94%. Болесници са начињеном *near total* ларингектомијом и појавом рецидива имају значајно ниже трогодишње преживљавање у односу на оне који су оперисани истом техником а нису имали развијен рецидив и износи 44.38% и 89.71%. Болесници са начињеном тоталном ларингектомијом и развијеним рецидивом имају значајно ниже трогодишње преживљавање у односу на оне без рецидива и износи 34.10% и 87.25%. Испитаници са развојем рецидива након фаринголларингектомије имају најнижи проценат трогодишњег преживљавања од 28.63% и значајно је нижи у односу на оне оперисане истом техником без појаве рецидива 90.35%. Уочљив је податак да присуство рецидива значајно смањује преживљавање али и појава рецидива у односу на претходну хируршку интервенцију такође, доводи до значајно различитих могућности за доживљење трогодишњег периода. Наиме, за било који хируршки вид лечења ларингеалног карцинома уколико није дошло до развоја рецидива проценат трогодишњег преживљавања се креће око 90%, али појава рецидива тај проценат значајно спушта и најнижи је код фаринголларингектомија.

Трогодишње преживљавање рачунато од примарне хируршке интервенције за болесике са рецидивом и примењеним дефинитивним третманом је следеће: *salvage* тотална ларингектомија 63.46%, дисекција врата 52.41%, зрачна терапија 44.42%, хемотерапија 43.23%. Sandulache и сар. наводе двогодишње преживљавање након *salvage* тоталне ларингектомије од 75% и петогодишње од 57%.<sup>207</sup> Студија објављена од стране Ganly-ја и сар. даје OS код пацијената са развијеним рецидивом а примењеном парцијалном ларингектомијом од 88%.<sup>16</sup> Код болесника којима је примењена *salvage* тотална ларингектомија због појаве рецидива OS у петогодишњем периоду је 50%. Дефинитивни третман рецидива одређује место рецидива. Локални рецидиви су

третирани углавном тоталном ларингектомијом и најбољи резултат трогодишњег преживљавања је постигнут њоме. Регионални рецидиви су такође третирани дисекцијама врата па се хируршким техникама, иако не статистички значајно, постиже најбоље трогодишње преживљавања.

#### 5.1.10. Испитивање потенцијалних предиктора исхода

Све поменуте варијабле које су показале значајност, униваријантним анализама, у испитиваним групама су укључене у Сох-ову регресиону анализу испитивања потенцијалних предиктора. Примарна локализација тумора, Т категорија, N категорија, стадијум болести и појава рецидива су идентификовани као значајни фактори у предикцији коначног исхода са значајношћу мањом од 0.05. Како су вредности Т и N категорије различите у заступљености у односу на примарну локализацију тумора код које је регистрована значајна разлика у коначном исходу, ове категорије су такође препознате као предиктори исхода. Стадијум болести је у директној корелацији са Т и N категоријом и очекиван је предиктор исхода. Појава рецидива је такође фактор који утиче на коначни исход, болесници са развијеним рецидивом имају значајно мање трогодишње преживљавање у односу на оне који немају развијен рецидив. У студији Pezier-a и сар. је нађено да Т категорија није предиктор исхода, вероватно због хомогене групе болесника која је у 95% сачињена од Т3 и Т4 карцинома. Од стране истог аутора је препозната важност N категорије у предикцији исхода и појави удаљених метастаза.<sup>151</sup> Екстракапсуларно ширење у студији није препознато као предиктивни фактор исхода иако његово постојање значи обавезну примену зрачне терапије након хируршког лечења, такође периваскуларно и перинеурално ширење такође не представља предиктивни фактор. Такав закључак изводе и Pezier и сар. и наглашавају да екстракапсуларно ширење утиче на појаву удаљених метастаза.

## 5.2. Резултати проспективне студије функционалног испитивања гласа и гутања

Функционални резултати ларингектомија су испитивани проспективном анализом 85 болесника којима је начињен одговарајући тип ларингектомије. Како

ларингектомије ремете нормалне функције ларинкса, две ларингеалне функције, глас и гутање, су најчешће ледиране а обим њихове лезије зависи од типа ларингектомије. Због великог броја студија које су се бавиле функционалним исходом различитих видова лечења, хетерогених група које су укључиване у анализу, разнородне категоризације испитаника, предложен је модел будућих истраживања којим би добијени подаци били компарабилни. Тај компромис подразумева праћење ефеката различитих видова лечења карцинома ларинкса у хомогеним групама испитаника и анализирање гласа и гутања (цитат Ang).<sup>22</sup>

### 5.2.1. Анализа гласа

Испитивање функционалних вокалних резултата је подразумевало објективну и субјективну анализу гласа преоперативно и постоперативно у различитим временским интервалима. Преоперативном анализом гласа испитиване су карактеристике гласа болесника са туморским процесом на ларинксу. Утицај локализације туморског процеса и величине туморског процеса на квалитет гласа је процењиван објективним и субјективним методама. Добијени резултати су упоређивани са нормативима испитиваних параметара за здраву популацију. Постоперативно након завршене рехабилитације, анализирани су објективним и субјективним методама карактеристике гласа и добијени резултати су упоређивани са преоперативним стањем гласа болесника али и са нормативима испитиваних параметара за здраву популацију.

Код праћених 85 болесника структура начињених ларингектомија је следећа: код 31/85 (36.5%) је начињена ендоскопска хордектомија, код 16/85 (18.8%) је начињена отворена парцијална хоризонтална ларингектомија тип I, код 14/85 (16.3%) је начињена парцијална вертикална ларингектомија, код 8/85 (9.4%) је начињена отворена парцијална хоризонтална ларингектомија тип IIa и код 16/85 (18.8%) је начињена тотална ларингектомија. Иако ова анализа има заступљеније испитанике мушког пола у односу на женски са уделом од 4:1, тај однос није исти као у ретроспективном делу анализе јер је обухватио само испитанике са завршеним лечењем и рехабилитацијом и као такав није адекватан репрезент дистрибуције карцинома ларинкса у популацији међу полом. Просечна старост испитаника ове студије је била 62.3 година, што представља резултат који је компарабилан резултату

ретроспективне студије. Ларингеални карциноми представљају болест старије животне популације, 6. и 7. деценије живота (цитат Јовић).<sup>18</sup>

#### 5.2.1.1. Анализа гласа болесника са начињеним хордектомијама

Анализом испитаника којима је начињена ендоскопска хордектомија нађени су следећи резултати. Од ендоскопских хордектомија најзаступљенија је хордектомија тип III са 16/31 (51.61%) болесника. Анализа субјективне оцене гласа од стране испитаника преоперативно и пострехабилитационо, испитивањем за везани узорак, нађена је **статистички значајно виша** оцена гласа од стране испитаника након завршене рехабилитације. Просечна оцена гласа преоперативно је била 2.64, а пострехабилитационо 3.1,  $p=0.014$ . Оцена од стране испитивача преоперативно и пострехабилитационо показује, такође, статистички значајну разлику,  $p=0.043$ . Оцена испитивача након завршеног лечења и рехабилитације испитаника са начињеном хордектомијом је значајно виша у односу на преоперативну оцену гласа тих испитаника. Присуство тумора на гласници омета нормално функционисање мукозног таласа и доводи до неадекватне склопивости гласница. Иако након хордектомије долази до појаве дисфоније различитог степена, рехабилитација доводи до задовољавајућих резултата где испитаници свој глас оцењују значајно вишом оценом у односу на преоперативни глас. Иста разлика у оцени је дата и када је глас оцењиван од стране испитивача. Оцене испитивача о квалитету гласа испитаника су ниже у односу на самопроцену испитаника и то како преоперативно тако и постоперативно мада та разлика није статистички значајна.

Максимално фонационо време за вокал “А” (*Maximum Phonation Time MPT*) показује статистички значајно боље вредности постоперативно и износи просечно 17 секунди у односу на преоперативни налаз од 15.5 секунди. Максимално фонационо време је параметар који указује на могућност вокалног апарата да одржи фонацију у одређеном временском периоду. У стањима са глотисним не затварањем, услед присуства тумора, долази до губитка ваздуха услед несавршене склопивости и максимално фонационо време је скраћено. По Hirani вредности мање од 10 секунди се сматрају изузетно патолошким. Нормалне вредности за мушкарце се крећу од 25 до 35 секунди а за жене од 15 до 25 секунди. Поред утицаја стања на глотису на МРТ, и плућни капацитет има утицаја на овај параметар. У овој студији је након начињене хордектомије МРТ **значајно** бољи, дужи. Иако је 17 секунди време које је краће од

референтних вредности, значајно бољи резултат указује на добар функционални резултат хордектомија.<sup>24,29</sup> Batala и сар. налазе МРТ  $11.83 \pm 5.28$  код болесника третираних ласерским хордектомијама, док је вредност за МРТ примарно третираних зрачном терапијом  $8.63 \pm 3.23$ .<sup>208</sup> Резултати добијени хируршким приступом су значајно бољи у односу на МРТ болесника примарно третираних глотисних карцинома радиотерапијом.

Хабитуална F0 је акустички параметар који указује на најчешћу висину гласа при уобичајеној конверзацији. Одређује се компјутерски из најстабилнијег дела гласовног узорка при комфорној висини и интензитету (цит. Мумовић).<sup>24</sup> По Милутиновићу код мушкараца нормалне вредности за F0 су 120 Hz, код жена 200-220 Hz.<sup>126</sup> У групи испитаника којима је начињена хордектомија, постоји значајна разлика у вредности F0 преоперативно и након завршене рехабилитације. Преоперативно је просечна вредност F0 износила 133.29Hz а постоперативно F0 је 139.03Hz. Batalla и сар. наводе у групи оперисаних ласером F0 постоперативно  $173.39 \pm 47.41$  а у групи третираних радиотерапијом  $199.04 \pm 51.46$ .<sup>208</sup> Не постоји разлика између ове две групе испитаника и вредности F0. Вредност F0 постоперативно у овој студији је нижи од резултата добијеним од стране Batalla и сарадника и нешто виши од резултата добијених у студији Мумовић, 137.48Hz.<sup>24</sup> Како је у групи испитаника којима је начињена хордектомија било испитаника оба пола, приказан је резултат постоперативне F0 у односу на пол. Код мушкараца је постоперативни F0 128.2Hz а код жена 184.16Hz. Овакав резултат указује да су постоперативне вредности F0 значајно ближе референтним вредностима код мушкараца, док жене имају значајно ниже вредности F0 у односу на референтне вредности. Како се ради о пушачима код којих постоје промене на ларинксу у смислу постојања Рајнкеових едема различитог степена, овакве вредности F0 постоперативно код жена су очекиване.

Вредности параметра Jitter, који указује на неправилности и варијабилност вокалне основне фреквенције, показује **високо значајну** статистичку разлику преоперативно и постоперативно. Преоперативно вредност Jitter параметра је 1.73% а постоперативно је 0.73%. Нормалне вредности су испод 0.5%. Добијене вредности постоперативно за параметар Jitter указују да иако не спадају у ранг нормалних резултата показују тренд побољшања и значајно је бољи у односу на исти параметар преоперативно. Мумовић је нашла вредности за Jitter од 0.64%, Batalla и сар. наводе вредност за Jitter  $0.44 \pm 0.24$  за хируршку терапију и  $0.72 \pm 0.91$  за радиотерапију, при

чему по наводу аутора нема значајне разлике између ова два приступа лечења и вредности параметра Jitter.<sup>24,208</sup> Други аутори у студијама наводе различите вредности за параметар Jitter и његова вредност се креће од поменуте  $0.44 \pm 0.24$ , до 3.44% по Peretti-ју и 5.8% по Policarpo-у.<sup>208-210</sup>

Параметар Shimmer је мера вариабилности интензитета унутар кратких временских интервала. Нормалне вредности су испод 3% (цитат Мумовић).<sup>24</sup> Резултат ове анализе показује високу статистичку значајност у вредности Shimmer параметра преоперативно и након завршене рехабилитације. Испитаницима којима је начињена хордектомија након завршене рехабилитације вредност параметра Shimmer је значајно нижа у односу на вредности истог параметра преоперативно и износи 3.98% наспрам 6.96%. Иако вредност Shimmer параметра код оперисаних није у границама референтних вредности он је значајно нижи у односу на преоперативне вредности. Batalla и сар. налазе након хордектомија CO<sub>2</sub> ласером вредности Shimmer параметра  $5.08 \pm 4.72$  а након зрачне терапије  $4.07 \pm 4.04$ , при чему наводе да нема статистички значајне разлике у вредности Shimmer параметра код испитаника оперисаних овим два методама.<sup>208</sup> Мумовић наводи вредност Shimmer параметра од 1.02% код хордектомија, Peretti и сар. наводе вредности у распону од 5.44 до 14.7%, Policarpo и сар. 12.2%.<sup>24, 209, 210</sup> Вредност Shimmer параметра ове студије је значајно нижа од резултата поменутих аутора иако није у опсегу референтних вредности. Вредност овог параметра је значајно боља након оперативног захвата а и завршене рехабилитације него преоперативно.

HNR параметар (*harmonic to noise ratio*) представља параметар који показује однос хармонијских компоненти гласа које дају боју и чистоту гласа и шумних компоненти које представљају елементе промуклости. Нормалне вредности су изнад 12dB (цитат Мумовић).<sup>24</sup> Резултат ове студије показује значајну разлику у вредности HNR параметра код испитаника оперисаних хордектомијама преоперативно и постоперативно. Постоперативне вредности HNR параметра, након завршене рехабилитације су значајно више од преоперативних и износе 13.9dB наспрам 9.85dB. Мумовић налази 16.02dB.<sup>24</sup> Резултат ове студије је компаративан резултатима других аутора.<sup>209, 210</sup> Batalla и сар. не налазе статистички значајну разлику у вредности овог параметра болесника оперисаних ласерским хордектомијама у односу на оне третиране зрачном терапијом.<sup>208</sup>

Испитивањем је вршена анализа субјективних и објективних функционалних резултата након хордектомија у односу на обим ресекције. Хордектомије типа I, II и III су сврстане у једну групу а хордектомије типа IV, V и VI у другу групу. Анализом оцењивања гласа од стране испитаника и испитивача након завршене рехабилитације, међу ове две групе испитаника, није нађена статистички значајна разлика у вредности оцена,  $p=0.362$ , и  $p=0.103$ . Такође, није нађена значајна статистичка разлика у вредности оцена гласа од стране испитаника и испитивача преоперативно и пострехабилитационо, па је у групи испитаника са хордектомијом I, II и III она на нивоу статистичке значајности од  $p=0.169$ , а у групи хордектомија типа IV, V и VI на нивоу  $p=0.092$ . Анализом параметра MPT је нађена статистички значајна разлика у вредности овог параметра међу испитаницима са начињеном хордектомијом типа I, II и III у односу на оне са начињеном хордектомијом типа IV, V и VI,  $p=0.016$ . MPT за вокал А је значајно дуже код испитаника са мањим обимом начињене хордектомије. Овакав резултат је очекиван обзиром на мањи обим ресекције и бољу функционалност преостале захваћене гласнице. Анализом вредности MPT преоперативно и након завршене рехабилитације није нађена значајна статистичка разлика нити у групи испитаника са начињеном хордектомијом типа I, II и III, нити у групи испитаника са начињеном хордектомијом типа IV, V и VI. Анализом вредности осталих објективних параметара гласа, F0, Jitter, Shimmer и HNR није установљена разлика у њиховим вредностима међу испитаницима оперисаних мање опсежним хордектомијама (тип I, II и III) и опсежнијим хордектомијама (тип IV, V и VI) а након завршене рехабилитације. Како је шест испитаника који су оперисани опсежнијим хордектомијама, величина испитиване групе може представљати основ оваквих резултата. Испитаницима са начињеним хордектомијама мањег обима установљена је статистички **значајна** разлика у вредности Jitter, Shimmer и HNR параметра преоперативно и пострехабилитационо, Jitter  $p=0.002$ , Shimmer  $p=0.006$  и HNR  $p=0.000$ . Исти параметри код испитаника са хордектомијама већег обима не показују статистички значајне разлике преоперативно и након рехабилитације. Резултати се објашњавају тиме да мањи обим ресекције дозвољава бољи функционални резултат који је значајно бољи од преоперативног налаза када постојање тумора на гласници значајно ремети њену функционалност. Са друге стране, код хордектомија већег обима и поред поремећене функционалности преоперативно, она и са адекватном рехабилитацијом не даје статистички значајну разлику у вредности ових параметара у односу на њихове вредности са постојањем тумора. Исто тако, као што је поменуто, не постоји значајна



разлика у вредности ових параметара међу испитаницима оперисаних овим двама хордектомијама па је закључак да преоперативно присуство тумора значајно ремети функционалност и то израженије код оних почетних форми које се могу решавати хордектомијама мањег обима него што су функционални резултати, након завршене рехабилитације, ове две групе испитаника различити.

Анализа испитаника по индексу гласовне хендикепираности VHI индекс је показало следеће резултате: функционални аспект 11.45, физички 12.35, емоционални 4.38, глобални 28.19. Вредности VHI индекса се крећу од 0 до 120. Сваки од аспеката носи од 0 до 40 поена. Како је глобална вредност збирна вредност свих поменутих аспеката, њена вредност се упоређује са нормативом који износи <40 лака хендикепираност, 40-60 средња хендикепираност, >60 тешка хендикепираност. Овом студијом је утврђена глобална вредност VHI испитаника оперисаних хордектомијама од 28.19 што испитанике сврстава у групу оних са лаком хендикепираношћу. Резултат ове студије је компаративан са резултатима других аутора. Batalla и сар. наводе G вредност од 28,79 за оперисане и 9.67 за зрачене. Наводи постојање статистички значајне разлике између ове две групе.<sup>208</sup> Како је вредност G категорије најбоља уколико је 0 а најслабија 120, закључује се да су по VHI упитнику значајно разликују болесници по оцењивању али са веома малим утицајем на субјективно задовољство сопственим гласом између ове две различите методе лечења T1 ларингеалних карцинома. Резултат ове студије је скоро идентичан резултату Batalla и сарадника.

Резултати лечења почетног глотисног карцинома указују да је хируршко лечење знатно бољих резултата са аспекта онколошке контроле болести у односу на радиотерапију. Иако је радиотерапија фаворизован вид лечења у САД-у, Канади, Скандинавији где се читав третман може завршити за 4 до 6 недеља онколошки резултати који се постижу су инфериорнији у односу на контролу болести која се постиже примарном применом хирургије тј. ендоскопске хирургије.<sup>211</sup> Различите студије имају различит став по питању функционалних резултата ова два модалитета лечења. Постоје студије које фаворизују радиотерапију по питању функционалних вокалних резултата али и оне које не уочавају значајну разлику између ова два модалитета лечења.<sup>118,212,213,214</sup> Овом студијом су приказани одлични онколошки резултати ендоскопских приступа лечења T1 карцинома глотиса који су компарабилни отвореним техникама које су се раније више користиле. Како су и функционални резултати добијени након успешно спроведене рехабилитације, задовољавајући,

савремени је став да се T1 карциноми глотиса решавају хируршки и то ендоскопским приступом.

#### 5.2.1.2. Анализа гласа болесника са начињеним отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип I

Анализа гласа код болесника са отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип I подразумевала је обраду 16/85 (18.8%) болесника. Ова група испитаника је показала значајно веће учешће болесника женског пола 43.75% у односу на дистрибуцију испитаника женског пола код других примењених хируршких техника. У ретроспективном делу студије је показана значајно чешћа учесталост супраглотисних карцинома код болесника женског пола. Како се део ових карцинома третираја отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама, већа учесталост болесника женског пола у овој групи је очекивана.

Субјективна анализа гласа је рађена код испитаника преоперативно и након завршене рехабилитације и то самопроценом и проценом од стране испитивача. Постоји статистички **значајна** разлика у самопроцени гласа испитаника преоперативно и постоперативно и износи 4.06 преоперативно и 4.68 након завршене рехабилитације. Такође, постоји **значајна** разлика у оцени гласа испитаника преоперативно и након операције од стране испитивача и износи 3.7 преоперативно и 4.13 након завршене рехабилитације. Не постоји значајна разлика у оцењивању гласа између испитаника и испитивача, иако су вредности дате од стране испитивача нешто ниже.

Максимално фонационо време за вокал “А” (*Maximum Phonation Time MPT*) показује статистички значајно боље вредности постоперативно и износи просечно 18.8 секунди у односу на преоперативни налаз од 16.5 секунди. Topaloglu и сар. наводе MPT  $13.42 \pm 2.06$ .<sup>215</sup> Roh и сар. налазе 14.2 секунди.<sup>216</sup>

Хабитуална фреквенција (F0) је постоперативно износила 144.19Hz и статистички се **значајно** разликују вредности постоперативне F0 у односу на преоперативну. У односу на пол F0 постоперативно код мушкараца износи 120.22Hz а код жена 175Hz. Вредност хабитуалне фреквенције је код мушкараца у границама референтних вредности док је код испитаника женског пола нижа у односу на нормалне вредности. Узрок оваквог налаза треба потражити у малом узорку. Такође, више вредности F0 код болесника након начињених отворених парцијалних

хоризонталних ларингектомија тип I у односу на хордектомије је због већег учешћа испитаника женског пола које имају више вредности F0. Topaloglu и сар. наводе F0 од  $114 \pm 8.86 \text{ Hz}$ .<sup>215</sup> Мумовић наводи F0 код хоризонталних ларингектомија  $148.24 \text{ Hz}$ .<sup>24</sup> Roh и сар. налазе F0 од  $148 \text{ Hz}$  а Peretti  $116 \text{ Hz}$ .<sup>216,217</sup>

Параметар Jitter не показује статистички значајну разлику у постоперативним вредностима у односу на преоперативне вредности и износи  $0.36\%$  наспрам  $0.45\%$ . Како су то вредности које спадају у ранг нормалних закључује се да тумори супраглотисне локализације немају утицаја на Jitter параметар. Мумовић налази  $0.29\%$  за Jitter параметар.<sup>24</sup> Topaloglu и сар. налазе  $1.48 \pm 0.74\%$ , Peretti и сар. 2006  $1.23\%$ , Roh и сар.  $2\%$ .<sup>209,215-217</sup>

Shimmer параметар се разликује код испитаника преоперативно и постоперативно и износи  $2.879$  и  $2.101$ . Shimmer параметер је и преоперативно и постоперативно у границама референтних вредности. Мумовић налази  $0.63\%$ . Topaloglu и сар. налазе  $6.18\%$ , Peretti и сар.  $6.24\%$ , Roh и сар.  $3.9\%$ .<sup>24,215-217</sup>

HNR параметар се разликује код испитаника преоперативно и постоперативно. Код испитаника је након операције и рехабилитације HNR значајно виши и износи  $18.25 \text{ dB}$  у односу на  $15.92 \text{ dB}$  преоперативно. Како је и преоперативна вредност HNR параметра у границама нормале ова промена је статистички значајна у смислу побољшања и онако добрих резултата. Мумовић наводи HNR од  $23.24 \text{ dB}$ , Topaloglu и сар.  $0.17 \pm 0.06$  што представља обрнути однос HNR.<sup>24,215</sup>

Анализа испитаника по индексу гласовне хендикепираности VHI индекс је показала следеће резултате: функционални аспект  $3.625$ , физички  $3.25$ , емоционални  $2.06$ , глобални  $8.69$ . Глобална вредност сврстава испитанике након отворених парцијалних хоризонталних ларингектомија тип I у групу лаке вокалне хендикепираности. Topaloglu и сар. налазе глобални индекс нешто виши и износи  $15.12$  али је његова вредност, такође, у групи лаке хендикепираности.<sup>215</sup>

Болесници са начињеним отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип I имају резултате, добијене субјективним и објективним анализама гласа, у референтним вредностима. Једино је F0 код жена нешто ниже фреквенције, остали резултати су у оквиру нормалних вредности. Vigili и сар. наводе да супраглотисне ларингектомије имају значајног удела у квалитету живота у односу

на опсежније хируршке захвате јер првенствено омогућавају нормалну комуникацију.<sup>218</sup> Отворене парцијалне хоризонталне ларингектомије тип I имају врло добре функционалне резултате везане за глас. Савремени став подразумева хируршко третирање супраглотисних T1 и T2 карцинома ендоскопским супраглотисним ларингектомијама. T3 карциноми који се не могу комплетно визуелизовати и који захватају интераритеноидни предео, фиксирају гласницу, захватају крикоаритеноидни зглоб, представљају туморе који се решавају тоталном ларингектомијом. Отворене парцијалне ларингектомије типа I представљају методе хируршког лечења којима се постиже онколошка сигурност, добри онколошки резултати, функционални резултати и њихова примена је резервисана у свим оним ситуацијама када се ендоскопски не може третирати супраглотисни карцином.<sup>72</sup>

#### 5.2.1.3. Анализа гласа код болесника са начињеним отвореним парцијалним вертикалним ларингектомијама

Анализа гласа код болесника са отвореним парцијалним вертикалним ларингектомијама подразумевала је обраду 14/85 (16.5%) болесника. У овој групи испитаника је било 13 болесника мушког пола и једна болесница.

Субјективна анализа гласа је рађена код испитаника преоперативно и након завршене рехабилитације и то самопроценом и проценом од стране испитивача. Није нађена статистички значајна разлика у самопроцени гласа од стране испитаника преоперативно и постоперативно. Просечна преоперативна оцена је 2.43, а постоперативна је 2.36. Оцењивање од стране испитивача је показало **значајну** разлику у вредности оцена преоперативно и постоперативно и износило је 2.14 и 1.71. Оцењивање од стране испитивача и испитаника се није међусобно разликовало како преоперативно тако и постоперативно. Постоперативне оцене су значајно ниже додељене од стране испитивача.

Максимално фонационо време за вокал “А” је и преоперативно и постоперативно ван опсега нормалних вредности и није утврђено постојање значајне статистичке разлике у МРТ “А” преоперативно и након завршене рехабилитације. Преоперативно МРТ “А” је износило 11.1 секунди а постоперативно 10.1 секунди. Lei

и сар. наводе МРТ од 7.65 секунди код фронталатералне ларингектомије и 12.4 секунде код фронталне ларингектомије.<sup>174</sup>

Хабитуална фреквенција (F0) је преоперативно износила 143.5Hz, а након завршене рехабилитације 149.5Hz и статистички не постоји значајна разлика у овим вредностима. У односу на пол, F0 постоперативно код мушкараца износи 149.7Hz а код жена 147Hz. Како је већина испитаника у овој групи мушког пола а само један испитаник је женског пола, налаз хабитуалне F0 треба узети са резервом. Налаз F0 значајно одудара од референтних вредности за мушкарце. Мумовић налази 146.98Hz, Милутиновић и сар. налазе F0 од 131.8Hz до 165 Hz, Kim и сар. налазе F0 од 179.5Hz.<sup>24,126,219</sup>

Параметар Jitter не показује статистички значајну разлику у постоперативним вредностима у односу на преоперативне вредности и износи 1.56% преоперативно и 1.53% након завршене рехабилитације. Иако нема статистичке разлике обе поменуте вредности су патолошке и налазе се ван нормалног опсега. Мумовић налази 1.34% за Jitter параметар, Kim и сар. 6.1%.<sup>24,219</sup>

Shimmer параметар се разликује код испитаника преоперативно и постоперативно и износи 5.51% и 3.06%. Параметар Shimmer је преоперативно значајно лоших вредности док се након завршене рехабилитације налази на самој граничној вредности са здравим испитаницима. Мумовић налази 1.49%. Kim и сар. 1.33%.<sup>24,219</sup>

HNR параметар се разликује код испитаника преоперативно и након завршене рехабилитације. Код испитаника је преоперативно HNR 6.773dB, док је након завршене рехабилитације његова вредност 15.25dB. Мумовић наводи HNR од 15.85dB.<sup>24</sup>

Поређећи резултате добијене овом студијом са резултатима других аутора, F0 је виших вредности, Jitter је патолошки а Shimmer на самој граници референтних вредности. Резултати су у сагласју са резултатима других аутора.

Анализа испитаника по индексу гласовне хендикепираности VHI индекс је показало следеће резултате: функционални аспект 20.714, физички 20.00, емоционални 14.285, глобални 55.07. Глобална вредност сврстава испитанике након отворених парцијалних вертикалних ларингектомија у групу болесника са умереном вокалном хендикепираношћу. Lei и сар. налазе глобални индек од 51, функционални од 18.44,

физиолошки 20.21 а емотивни 12.35.<sup>174</sup> Kandogan и сар. налазе G 60.45, функционални 24, физиолошки 19.73 и емоционални 16.<sup>73.220</sup>

Отворене парцијалне вертикалне ларингектомије имају значајног утицаја на функционалне резултате везане за глас. Сви испитаници процењују свој глас нижом оценом након завршене рехабилитације у односу на оцену свог гласа преоперативно. Хабитуална фреквенција је патолошка, МРТ је скраћено, вредност Jitter параметра је патолошко а Shimmer параметар је близу границе референтних вредности, HNR параметар је постоперативно **значајно** бољи него преоперативно и налази се у спектру референтних вредности. VHI даје умерену вокалну хендикепираност. Посебна пажња се посвећује реконструкционим техникама места насталог дефекта које омогућавају значајно боље функционалне резултате по питању гласа. Адекватна рехабилитација болесника омогућава задовољавајуће функционалне резултате. Савремени ставови подразумевају да се сви тумори глотиса који се могу хируршки третирати ендоскопским хируршким техникама тако третирају. Онколошки и функционални резултати добијени оваквим хируршким притупом су задовољавајући. У ситуацијама када није могуће третирати T1b, и T2 карциноме глотиса ендоскопским методама отворене парцијалне вертикалне ларингектомије представљају сигурне видове лечења како са онколошког тако и функционалног аспекта. У односу на резултате испитаника који су примарно радиотерапијом третирани, глас је значајно бољи у тој категорији, али су Sme и сар. нашли у 53% смањену покретљивост гласница код испитаника који су били зрачени која има утицаја на квалитет гласа.<sup>171</sup> Garden и сар. налазе у 50% поремећај у покретљивости гласница радиотерапијом третираних T2 карцинома, Frata и сар. налазе у 27% поремећај мотилтета гласница.<sup>176,177</sup> На терену озраченог ткива, теже се уочава рецидив а последице зрачне терапије могу бити системске. Онколошки резултати хируршких метода су супериорнији у односу на радиотерапију па и нешто слабији функционални резултати сврставају ове методе у методе избора у лечењу T1 и T2 карцинома.

#### 5.2.1.4. Анализа гласа код болесника са начињеним отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип Па – (ранијег назива СНЕР)

Анализа гласа код болесника са отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип Па подразумевала је обраду 8/85 (9.4%) болесника. У овој групи испитаника је било 6 испитаника мушког пола и 2 испитаника женског пола.

Субјективна анализа гласа је подразумевала оцењивање гласа испитаника преоперативно и након завршене рехабилитације од стране испитаника и испитивача. Није нађена статистички значајна разлика у оцени преоперативно и након завршене рехабилитације ни самооцењивањем гласа нити оцењивањем од стране испитивача. Такође, не постоји значајна разлика у вредности оцене дате преоперативно између испитаника и испитивача као ни у оцени након завршене рехабилитације између испитаника и испитивача.

Нађена је статистички **значајна** разлика у МРТ за вокал „А“ преоперативно и након завршене рехабилитације. МРТ преоперативно је износило 16.1 секунди а након завршене рехабилитације 10.6 секунди. Lesczyńska и сар. налазе МРТ од 10.1s.<sup>221</sup> Параметар МРТ је након завршене рехабилитације ван референтних вредности и значајно краћи. ОРНЛ тип Па ремети нормалне анатомске односе али омогућава болеснику нормално дисање и продукцију гласа.

Хабитуална фреквенција гласа (F0) се **значајно** разликује код испитаника преоперативно и након завршене рехабилитације. Преоперативно F0 износи 150.7Hz а након завршене рехабилитације 103Hz. Како је у групи од 8 испитаника било 6 испитаника мушког пола и 2 испитаника женског пола, начињена је анализа F0 након завршене рехабилитације по полу. Код мушкараца је F0 након завршене рехабилитације 104.5Hz, а код жена 98.5Hz. Налаз је патолошки, израженији код испитаница. Мумовић наводи 109.37Hz, Bron 70.1Hz, Makieff налази 112.5Hz.<sup>24,82,222,223</sup> Ниже вредности хабитуалне фреквенције објашњава се учешћем задебљалих структура у продукцији гласа, слузнице аритеноида, базе језика и епиглотиса.<sup>24</sup>

Није нађена статистички значајна разлика у параметру Jitter преоперативно и након завршене рехабилитације. Обе вредности су патолошке иако је вредност Jitter параметра након завршене рехабилитације ближа референтним вредностима.

Преоперативно је Jitter износио 2.1% а постоперативно 1.6%. Мумовић налази Jitter од 1.75%.<sup>24</sup>

Параметар Shimmer не показује статистички значајну промену у средњим вредностима испитаника преоперативно и након завршене рехабилитације. Преоперативна вредност Shimmer параметра је 5.6% а након рехабилитације 6.7%. Промена иако није значајна указује на погоршање параметра Shimmer. Мумовић налази 7.24%. Makieff сматра да присуство вибрације слузнице аритеноида утиче на овај параметар и он је већи уколико је слузница хипертрофична (цитат Мумовић).<sup>24,222</sup>

HNR параметар не показује значајну промену након завршене рехабилитације у односу на преоперативне вредности. Преоперативна вредност HNR износи 7.6dB а након завршене рехабилитације 7.3dB. Обе вредности су патолошке. Мумовић наводи 7.24dB.<sup>24</sup>

Вредности VHI су анализирани за сваки аспект упитника при чему су добијени резултати следећи: глобални индекс је 59.12, F 21.0, P 20.9, E 17.25. У односу на укупни скор болесници којима је начињена ORNL тип IIa спадају у групу болесника са умереним степеном гласовне хендикепираности. Од 8 испитаника њих 3 (37.5%) су имали G скор већи од 60 и испуњавали су критеријум тешке гласовне хендикепираности. Емотивни аспект VHI, слично као и код осталих испитаника је најмање захваћен функционалним недостатком. Kandogan и сар. налазе G скор од 57.63, F 20.0, P 17.3, E 20.5.<sup>220</sup> Добијени резултати су компарабилни са резултатима студије Kandogan-а и сарадника. Leszczyńska и сар. налазе VHI G скор од 55.58 који је такође, компаративан резултату ове студије.<sup>221</sup>

Иако има аутора који сматрају да су резултати радиотерапије значајно бољи по питању функционалних дефицита, квалитет гласа након начињене субтоталне ларингектомије је такав да и поред високих вредности VHI индекса омогућавају нормалну комуникацију болесника.<sup>220,224,225</sup> По наводу других аутора проблем у конверзацији се јавља у бучној средини где испитаници не могу да подигну интензитет свог гласа.<sup>220</sup> Ambrosch и сар. наводе да предност треба дати ендоскопским методама лечења T1b карцинома предње комисуре и да се ORNL тип IIa иако добрих онколошких резултата и нешто слабијих функционалних резултата по питању квалитета гласа у последњих десет година раде у свега неколико центара у свету.<sup>11</sup> Са друге стране у свим ситуацијама када се ендоскопским приступом не може решити



проблем, било због лоше визуелизације или развоја компликација отворене парцијалне хоризонталне ларингектомије тип II са својим модалитетима ресекције хиоидне кости, представљају разумно решење.

#### 5.2.1.5. Анализа гласа код болесника са начињеним тоталним ларингектомијама

У студији је анализиран глас код 16/85 (18.8%) болесника којима је начињена тотална ларингектомија. Од овог броја код три испитаника је начињена фаринголарингектомија. Код три испитаника је начињена секундарна уградња вокалне протезе због несавладаног езофагеалног гласа. Сви испитаници су преоперативно обрађени и урађена је субјективна и објективна анализа гласа и резултати преоперативне анализе биће дискутовани у наредним редовима. Анализа гласа након завршене рехабилитације је морала специфично бити примењена у односу на савладан езофагеални глас и говор и ограничење софтвера у могућности регистровања дугоких тонова. Препорука Европског ларинголошког друштва да се болесницима начини евалуација уз аеродинамска мерења, објективна анализа гласа, самооцењивање од стране испитаника и испитивача није у свим сегментима у овој групи болесника била могућа због ограничења софтвера у обради гласа који карактеришу велике апериодичности сигнала и присуства шумне компоненте које ометају објективну анализу гласа.<sup>226</sup>

Субјективно оцењивање гласа преоперативно и након завршене рехабилитације од стране испитаника је показало разлику која је статистички **значајна**. Оцена гласа након тоталне ларингектомије је, парадоксално, боља него оцена гласа преоперативно. Овакав резултат само на први поглед делује нелогичан, међутим када се узме у обзир да је преоперативна оцена гласа давана некада и без знања да ће се патолошко стање на гркљану завршити његовим комплетним одстрањењем, а да је након операције наступио период афоније, поновна могућност комуникације и употребе гласа је болеснике наводила да свој глас оцењују значајно вишом оценом. Овим начином субјективна оцена гласа у правом смислу одражава појам субјективног и може навести на погрешне закључке. Није постојала значајна разлика у оцени гласа од стране испитаника и испитивача ни у групи са езофагусним гласом нити у групи са трахеоезофагусним гласом. Болесници са уграђеном вокалном протезом су **значајно** вишом оценом оценили стање свог гласа у односу на испитанике са езофагусним

гласом. Слично томе, болесници са уграђеном вокалном протезом имају **значајно** вишу просечну оцену гласа оцењену од стране испитивача у односу на болеснике са езофагусним гласом.

Анализа МРТ за воцал “А” код испитаника са езофагусним гласом се **значајно** разликује преоперативно и након завршене рехабилитације. МРТ болесника са езофагусним гласом износи просечно 1.9 секунди. Станковић наводи МРТ код езофагусног гласа од 4.92-11.35 секунди (цитат Драгичевић).<sup>132</sup> Код болесника са трахеоезофагусним гласом не постоји разлика у МРТ преоперативно и након уградње вокалне протезе. Вредност МРТ код ових болесника износи 10.33 секунди. Charpeied налази 5.4 секунди, Драгичевић 8.78 секунди.<sup>132</sup> Исто тако болесници са уграђеном вокалном протезом имају **значајно** дуже вредности МРТ у односу на болеснике са езофагусним гласом.

Хабитуална F0 је регистрована постоперативно код 5 болесника којима је начињена тотална ларингектомија и који су савладали езофагусни глас и говор. Код 3 испитаника са уграђеном вокалном протезом је регистрована хабитуална F0. Вредност хабитуалне F0 се не разликује преоперативно и постоперативно код испитаника са езофагусним гласом, такође, не постоји разлика у вредности преоперативне и постоперативне вредности F0 код испитаника са уграђеном вокалном протезом. Хабитуална F0 бележи патолошке вредности у обе подгрупе испитаника како преоперативно тако и постоперативно. Хабитуална F0 је **значајно** виша код испитаника са вокалном протезом него код испитаника са езофагусним гласом. Вредност F0 код болесника са езофагусним говором је 81Hz. Bilewicz и сар. наводе F0 од 87Hz.<sup>227</sup> Испитаници са вокалном протезом имају F0 97Hz која је значајно виша и ближа референтном регистру. Bilewicz налази F0 од 108Hz, Драгичевић 103Hz.<sup>132,227</sup>

Параметар Jitter не бележи статистички значајну промену преоперативно и након рехабилитације нити у групи са езофагусним гласом нити у групи са трахеоезофагусним гласом. Параметар Jitter након рехабилитације код испитаника са езофагусним гласом износи 2.404%, а код болесника са трахеоезофагусним гласом 2.402%. Параметар Jitter је патолошки код обе подгрупе испитаника и не разликују се међусобно по његовој вредности. Драгичевић наводи вредности за параметар Jitter код езофагусног говора од 2.09% и трахеоезофагусног 2.29%.<sup>132</sup>

Параметар Shimmer се не разликује статистички значајно након завршене рехабилитације у односу на преоперативне вредности у групи испитаника са езофагусним гласом. Постоперативна вредност Shimmer параметра износи 2.53%. У групи са трахеоезофагусним гласом параметар Shimmer се статистички значајно разликује након завршене рехабилитације у односу на преоперативне вредности и износи 2.73%. Обе средње вредности параметра Shimmer испитиваних група спадају у референтни опсег и не разликују се међусобно међу испитаницима ове две групе. Драгичевић наводи вредност параметра Shimmer за болеснике са езофагусним гласом од 2.33% и трахеоезофагусним гласом од 2.73%.<sup>132</sup>

Параметар HNR не показује статистички значајну разлику код испитаника са езофагусним гласом у односу на преоперативне вредности и вредности након рехабилитације. Вредност HNR параметра након рехабилитације болесника са езофагусним гласом износи 10.27dB. Исто тако, не постоји значајна разлика у преоперативним вредностима HNR параметра испитаника са трахеоезофагусним гласом и вредности HNR параметра након рехабилитације, HNR након рехабилитације износи 11.16dB. Обе средње вредности су ван опсега референтних вредности. Драгичевић налази HNR 12.93dB у групи болесника са езофагусним гласом и 10.23dB у групи болесника са трахеоезофагусним гласом.<sup>132</sup>

Анализом вредности VHI скора и испитивањем разлике међу болесницима са езофагусним гласом и трахеоезофагусним гласом нађене су следеће значајности. Вредност G скора се не разликује статистички значајно између ове две групе испитаника. Просечна вредност G скора код болесника са езофагусним гласом је 64.31 а код болесника 29.33. Иако нема статистички значајне разлике, она постоји са аспекта категоризације, где болесници са езофагусним гласом спадају у групу болесника са умереном хендикепираношћу док они са трахеоезофагусним гласом спадају у групу болесника са лако хендикепираношћу. Број испитаника у групи са трахеоезофагусним гласом је свакако ограничавајући фактор и резултат ове анализе треба, стога, узимати са резервом. Разлика у подгрупама VHI упитника показује значајност у вредности параметра P (физички). Код болесника са езофагусним гласом вредност P износи 28.15 док код испитаника са трахеоезофагусним гласом вредност P износи просечно 9.66. Разлика у функционалном и емотивном статусу не постоји између ове две групе испитаника.

Сви фонацијски параметри су бољи код испитаника са трахеоезофагусним гласом, од чега статистички **значајно** субјективна оцена, оцена од стране испитивача, МРТ, F0. Вредности Jitter и HNR параметра су патолошке у обе групе, Shimmer параметар је у референтном опсегу обе групе испитаника. VHI иако не статистички значајно, разликује се код испитаника ове две групе. Вредност VHI P показује значајно мању хендикепираност код испитаника са трахеоезофагусним гласом. У нашој средини, ограничених финансијских могућности, езофагусни глас представља најбољи вид комуникације који уколико не буде савладан алтернативу представља секундарна уградња вокалних протеза. Испитаници са трахеоезофагусним гласом спадају у групу лаке вокалне хендикепираности и у истој су категорији са болесницима којима је начињена парцијална ларингектомија или хордектомија. За разлику од њих једино болесници са езофагусним гласом спадају у групу болесника са умерено тешким вокалним хендикепом али са остваривом комуникацијом и просечном субјективном оценом гласа – добар.

#### 5.2.1.6. Компаративна анализа субјективних и објективних акустичких параметара и типова ларингектомија

Самооцењивање гласа од стране испитаника оценама од 1 до 5 је показало да испитаници оцењују највишом оценом глас након начињених отворених парцијалних хоризонталних ларингектомија типа I. Најнижом оценом испитаници оцењују глас након начињених отворених парцијалних вертикалних ларингектомија. Испитаници су постоперативни глас након начињене тоталне ларингектомије оцењивали просечном оценом 3.43 али се та оцена не може компарирати са другим оценама због утицаја психолошког фактора и оцењивања самог езофагеалног или трахеоезофагеалног гласа. Такође, глас оцењиван од стране испитивача показује статистички **значајно** више оцене, додељене испитаницима којима су начињене отворене парцијалне хоризонталне ларингектомије типа I, потом хордектомије, док најслабији резултат имају отворене парцијалне вертикалне ларингектомије. Испитаници са тоталним ларингектомијама и езофагусним и трахеоезофагусним гласом имају оцењен глас, оценама које су више у односу на остале парцијалне ларингектомије. Разлог треба тражити у оцени езофагусног гласа а не природног гласа који је измењених квалитета због хируршког захвата. Из тог разлога субјективна оцена гласа након тоталних ларингектомија, било

она од стране испитаника или испитивача није компарабилна вредност са оценама гласа након других ларингектомија. Такође, у литератури је описан феномен „сатисфакторног парадокса“ где болесници подвргнути хируршким интервенцијама мањег обима имају последично мање задовољство сопственим гласом у односу на испитанике подвргнуте хируршком третману већег обима. Објашњење се налази у томе да болесници са мањом интервенцијом по обиму очекују брже оздрављење, не доживљавају захват озбиљним, сматрају да ће након интервенције резултат по питању квалитета гласа бити исти као и преоперативно.<sup>220,228</sup>

Објективном акустичком анализом гласа су добијени параметри који су показали статистички значајну разноликост међу испитаницима са начињеним различитим типовима ларингектомија. МРТ параметар је најбољих резултата у групи болесника са начињеним отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама типа I и ендоскопским хордектомијама и износи 18.8 секунди и 17 секунди, и спада у опсег референтних вредности. МРТ је значајно нижи код отворених парцијалних вертикалних ларингектомија и отворених парцијалних хоризонталних ларингектомија типа IIa и износи 10.1s и 10.6s, док је код тоталних ларингектомија свега 3.5s. Код тоталних ларингектомија је вредност МРТ **значајно** дужа у групи испитаника са уграђеном вокалном протезом и трахеоезофагусним гласом у односу на испитанике са езофагусним гласом и износи 10.33s наспрам 1.9s. Дужина параметра МРТ код болесника са трахеоезофагусним гласом је у рангу МРТ параметра код парцијалних вертикалних и отворених парцијалних хоризонталних ларингектомија типа IIa.

Хабитуална F0 фреквенција се статистички значајно разликује код испитаника са начињеним различитим типовима ларингектомија. Вредност F0 код ендоскопских хордектомија начињених мушкарцима износи 128.2Hz са F0 код отворених парцијалних хоризонталних ларингектомија типа I код мушкараца од 120.2Hz спадају у референтне вредности F0 за испитанике мушког пола. Код испитаника женског пола, вредност F0 код начињених хордектомија износи 184.2Hz и отворених парцијалних хоризонталних ларингектомија типа I од 175Hz. Вредности F0 код осталих ларингектомија одступају у већој мери од референтних вредности, при чему највише код испитаника са езофагусним гласом где F0 износи 81Hz. Болесници са трахеоезофагусним гласом имају вредности F0 од 97Hz које су значајно више од испитаника са езофагусним гласом.

Вредности параметра Jitter се **значајно** разликују међу испитаницима. Једино код болесника са отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама типа I је вредност Jitter параметра у границама референтних вредности. Код свих осталих испитаника параметар Jitter је ван референтног опсега, при чему је најмање одступање код хордектомија а највеће код тоталних ларингектомија. Вредност Jitter параметра се не разликује међусобно код испитаника са езофагусним и трахеоезофагусним гласом.

Вредност параметра Shimmer се **значајно** разликује међу испитаницима. Вредности у оквиру нормалног опсега имају испитаници оперисани отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип I и болесници са трахеоезофагусним гласом и езофагусним гласом. Вредност код тоталних ларингектомија због ограниченог броја испитаника треба узети са резервом.

Вредност параметра HNR се разликује међу испитаницима. Параметар HNR у опсегу референтних вредности имају болесници са начињеним отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип I, ендоскопским хордектомијама, парцијалним вертикалним ларингектомијама. Вредности HNR код отворених парцијалних хоризонталних ларингектомија тип IIa и тоталних ларингектомија су у домену патолошких.

Вредности VHI скорова показују да најмањи хендикеп G скор од 8.68, имају болесници са начињеним отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип I. Болесници са ендоскопским хордектомијама 28.19, отвореним парцијалним вертикалним ларингектомијама 55.07 и отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип IIa од 59.12, спадају у ред болесника са лаким вокалним хендикепом. Болесници са тоталним ларингектомијама спадају, уопштено, у оне са лаким вокалним хендикепом посматрано заједно са езофагусним и трахеоезофагусним гласом али је анализом, понаособ, код болесника са езофагусним гласом присутан G скор од 64.3, док је код трахеоезофагусног гласа G скор од 29.33, што чини разлику, такву да су испитаници са езофагусним гласом умереног вокалног хендикепа, док су они са трахеоезофагусним гласом лаког хендикепа. F скор и P скор, су највиши код болесника са начињеном тоталном ларингектомијом док су најнижи код испитаника са отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип I. E скор је најнижи испитаницима са начињеним отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип I и хордектомијама, док је највиши код испитаника са

начињеним отвореним хоризонталним парцијалним ларингектомијама тип Па. Разлику у вредности Е скора међу испитаницима са тоталном ларингектомијом треба потражити на психолошкој основи, где је емотивни хендикеп испитаника са тоталном ларингектомијом, вероватно, мањи због рационализације и саживљавања испитаника са сопственим проблемом и разумевањем околине због физичке препознатљивости оваквих болесника.

### 5.2.2. Анализа гутања

Ларингектомија било ког обима, ремети нормалне анатомско-физиолошке односе. Дисфагија након ларингектомије може настати услед оштећења/ресекције мишића, хиодне кости, хрскавице или нервних структура. Тежина дисфагије је зависна од величине и локализације лезије која условљава одређени обим ресекције.<sup>229</sup> Miller и сар. наводе да одстрањење мање од 50% структура које учествују у акту гутања неће довести до значајног утицаја на функцију гутања.<sup>230</sup> Дисфагија може значајно утицати на постоперативни опоравак болесника доводећи до аспирационих пнеумонија, дехидратације, малнутриције, слабијег зарастања ране и смањене толеранције на медицинске третмане (цитат Gaziano).<sup>229</sup> Дисфагија је након примене хируршких метода лечења ларингеалних карцинома зависна од ресецираних структура и као таква предиктивна. Ресекција базе језика и аритеноида доводи у већем проценту до дисфагије. Увођење робот хирургије је побољшало исход лечења, реконструкција је побољшала естетику али не и функцију, режњеви немају моторну инервацију и резултују губитком пропульзивне моћи (цитат Denaro).<sup>231</sup> Чак и дисекција врата значајно повећава аспирацију као и потенцијалну потребу за гастростомом.<sup>229</sup> Едем, бол, ожиљак и повреда нервних сплетова током дисекције врата су потенцијални узроци дисфагије.<sup>232</sup> Овом студијом су анализирани тегобе испитаника везане за деглутацију у периоду од најмање 6 месеци након оперативног захвата. Сви оперисани болесници су отпуштани са болничког лечења на кућно лечење након завршене рехабилитације гутања, када су могли да уносе како чврсту тако и течну храну. Код одређеног броја испитаника су очекиване тегобе везане за повремену аспирацију које се временом компензују. Испитаници су самооцењивали своје гутање и попуњавали су „Dysphagia Handicap Index“ - ДИИ. Постоји већи број упитника за процену квалитета живота болесника са дисфагијом, укључујући и болест специфичних упитника као

*M.D. Anderson Dysphagia Inventory, Dysphagia Goal Handycap, Swallowing Quality of Life Questionnaire (SWAL-QOL).*<sup>233-235</sup> DHI је развијен са циљем јасније и лакше употребе у процени квалитета живота.

#### 5.2.2.1. Анализа гутања болесника са начињеним хордектомијама

У студији је анализирано стање гутања након завршене рехабилитације гутања код 31/85 (36.47%) болесника којима је начињена ендоскопска хордектомија. Хордектомија тип III је рађена са највишом учесталошћу и то код 16 (51.6%) болесника. Како је хордектомија хируршка интервенција којом се ремети нормална функција глотисног сфинктера у раном постоперативном току је код 3 (9.67%) болесника регистрована повремена аспирација течног садржаја која се манифестовала кашљем. Шест месеци након операције долази до побољшања стања па је код једног испитаника (3.23%) присутан повремени кашаљ при пијењу течности а код 2 испитаника (6.45%) је присутан осећај страног тела при гутању. Пацијент са повременим аспирацијом наводи да је и пре операције имао повремене нападе кашља током пијења течности. Просечна оцена стања гутања дата од стране пацијената је 4.9 (где је најмања оцена 1 а највиша 5). Попуњавањем DHI упитника састављеног од 20 питања, где одговори на њих носе од 1 до 7 поена (при чему је 1 за нормално стање а 7 за најизраженије тегобе), просечна оцена DHI G скорa је 3.71, P скор је 2.22, F скор 1.23, E скор 0.23. Све вредности скорова су у опсегу референтних вредности и указују на непостојање дисфагија хендикепa. Хордектомија представља хируршку интервенцију са минималним утицајем на функцију гутања која се у раном постоперативном периоду може манифестовати поремећајем гутања по типу аспирације и која се у постоперативном периоду значајно побољшава. Болесници оцењују своје гутање високом оценом што упућује на недостатак било каквих функционалних проблема. Lorenz и сар. налазе код болесника са начињеном ласерском хордектомијом у 16.6% аспирацију у постоперативном току.<sup>236</sup> Мумовић налази код 13.6%, Јовић налази оцену 5 код болесника са начињеним хордектомијама на контролним прегледима без и једног болесника са аспирационим тегобама.<sup>18,24</sup>



#### 5.2.2.2. Анализа гутања код болесника са начињеним отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип I

Отворене парцијалне хоризонталне ларингектомије тип I доводе до губитка супраглотисних заштитних механизма ларинкса и повећавају ризик од аспирација током гутања. Сви болесници са ОРНЛ тип I имају постоперативно поремећај гутања, који је различито изражен, од потпуне аспирације и немогућности гутања, до мање изражене аспирације и гутања хране без већих потешкоћа уз аспирацију и кашаљ при узимању течности (цитат Јовић).<sup>18</sup> Рехабилитација гутања подразумева примену различитих маневара којима се постиже побољшање функције гутања. Маневри који се користе при рехабилитацији гутања су:

- супраглотисно гутање, подразумева оклузију глотиса пре и током гутања у циљу превенције аспирације. Ово се постиже престанком дисања, задржавањем ваздуха, гутањем и накнадним кашљањем у циљу елиминације остатака хране који могу бити аспирирани

- гутање уз напор, подразумева маневар постављања руке на чело болесника и у току гутања он мора напињати мускулатуру врата гурајући главом против отпора руке.

- супер-супраглотисно гутање представљало комбинацију супраглотисног гутања и гутања уз напор.

- Менделсонов маневар подразумева померање ларинкса напред и навише у току гутања.

- Масако маневар подразумева гутање у току кога је језик између зуба горње и доње вилице у стиску.

- понављано гутање „на суво“ у циљу смањивања потенцијалних резидуа хране.<sup>237</sup>

Сви анализирани болесници су рехабилитацију гутања завршили на Клиници уз примену супраглотисног гутања или суперсупраглотисног гутања. На контролним прегледима не краћим од 6 месеци након оперативног лечења код 50.0% испитаника постоје дисфагичне тегобе. Најизраженије тегобе су везане за гутање течности код 8 (50.0%) испитаника које се манифестују кашљем. Код 3 болесника је начињена ОРНЛ тип I+ВОТ и присутна је удружена дисфагија праћена кашљем и при јелу чврсте хране. Просечна оцена гутања испитаника са ОРНЛ тип I је 4.25, минимална 3 а максимална 5. Болесници са аспирацијом и чврсте хране су се самооценили оценом 3. Јовић наводи

просечну оцену од 4.8 и нормализацију гутања код 58.3% у периоду од годину дана након операције.<sup>18</sup> Мумовић наводи код 68.8% отежано гутање код болесника са супраглотисним ларингектомијама.<sup>24</sup> Kreuzer и сар. наводе највишу вредност од 74%.<sup>238</sup> Prades и сар. наводе интензивне пулмоналне компликације код болесника са хоризонталним парцијалним ларингектомијама.<sup>180</sup> У групи испитаника нити један болесник није имао аспирациону пнеумонију у шестомесечном периоду посматрања након операције. Pauloski и сар. наводе значај чувања хиодне кости код болесника са супраглотисним ларингектомијама и појаву дисфагичних тегоба декадама након хируршке интервенције, нарочито код оних који су постоперативно зрачени.<sup>239</sup> Вредност DHI G скорa је 22.94, Р скорa 7.87, F скорa 10.93, E скорa 4.12. Укупни G скор испитаника са начињеним отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип I сврстава ове болеснике у групу са slabим дисфагијским хендикепом. Функционални скор је виши у односу на Р и E скор и најчешћи проблем испитаника са овим типом ларингектомије је кашаљ током јела, избегавање поједине хране и продужено време обедовања. Тегобе које постоје након операције се временом губе. У периоду након шест месеци половина испитаника нема дисфагичних тегоба а половина има повремену аспирацију течне хране. И болесници са повременом аспирацијом течне хране су оценили високом оценом стање гутања. Код болесника са ресекцијом и базе језика у периоду од шест месеци након операције постоје израженије тегобе приликом гутања и чврсте хране. Вредности DHI сврставају ове болеснике у групу са благим хендикепом.

#### 5.2.2.3. Анализа гутања код болесника са начињеним отвореним парцијалним вертикалним ларингектомијама

Отворене парцијалне вертикалне ларингектомије у свом ресекату немају хиодну кост, епиглотис, једна страна ларинкса је у потпуности очувана па је дисфагија значајно мање изражена него код отворених парцијалних хоризонталних ларингектомија. Болесници са начињеном хемиларингектомијом могу имати мање аспирационе тегобе али успостављају нормалан унос хране, и течне и чврсте, значајно раније од оних којима је начињена парцијална хоризонтална ларингектомија.<sup>18</sup> У реконструкцији дефекта користе се различите технике, код појединих испитаника епиглотис, па аспирационе тегобе треба очекивати у раном постоперационом периоду.

Такође, ресекција аритеноида, доводи до аспирација мада по Јовићу, аспирација у раном постоперационом периоду зависи више од трауме нанесене органу него због недостатка аритеноида.<sup>18</sup> Студијом је обухваћено 14/85 (16.47%) болесника којима је начињена отворена парцијална вертикална ларингектомија. Од тог броја је код 9 болесника начињена хемиларингектомија а код 5 болесника је начињена фронтолатерална ларингектомија. Просечна оцена којом су болесници оценили своје гутање је 4.9. Јовић налази просечну оцену 5.<sup>18</sup> Код једног болесника (7.14%) са начињеном хемиларингектомијом постоји тегоба повремене аспирације течног садржаја које се манифестује кашљем али је исти испитаник оценио своје гутање високом оценом 4. Аспирација хране је свакако израженија у раном постоперативном периоду и по неким ауторима се креће до 91%.<sup>238</sup> Јовић наводи да је код 2 болесника била присутна аспирација течног садржаја која се повремено манифестовала и након годину дана од хируршке интервенције.<sup>18</sup> Мумовић наводи код хемиларингектомија у 14.3% и фронтолатералних ларингектомија у 5.3% проблеме са деглутацијом.<sup>24</sup> Болесници су попуњавањем ДНН дали просечну оцену за G скор од 8.0, P скор 3.35, F скор 3.14 и E скор 1.14. Све вредност спадају у домен нормалног опсега без било каквог дисфагија хендикепа. Отворене парцијалне вертикалне ларингектомије спадају у хируршке технике којима се уз добру реконструкцију насталог дефекта постижу одлични функционални резултати везани за деглутацију. Након иницијалних аспирација у раном постоперативном периоду аспирација течног садржаја у периоду након шест месеци је веома ретка и ако постоји она је повремена са оценом од стране испитаника као “врло добро гутање”.

#### 5.2.2.4. Анализа гутања код болесника са начињеним отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип Па

ОРНЛ тип II представљају хируршке интервенције којима се озбиљно нарушава архитектоника ларинкса и његове физиолошке функције. Основна начела заштите дисајног пута од продора болуса су нарушена, спуштање епиглотиса преко улаза у ларинкс, сфинктерско затварње и преусмеравање болуса. Овим истраживањем обухваћени су болесници којима је начињена ОРНЛ тип Па и која литературно показује боље функциналне резултате у односу на ОРНЛ тип IIb, због постојања епиглотиса који усмерава болус ка пириформном синусу.. Укупно је обрађено 8/85 (9.41%)

болесника. Просечна оцена коју су болесници дали самооцењивањем гутања је 4.1. Код једног болесника (12.5%) постоји повремена аспирација течне хране која се манифестује кашљем. Јовић налази на контролама просечну оцену код СНЕР од 4.4 која је значајно боља у односу на оцене испитаника којима су начињени други типови реконструктивних техника.<sup>18</sup> Мумовић налази код 60% проблеме са деглутацијом у постоперативном периоду.<sup>24</sup> Simonelli и сар. налазе на узорку од 116 испитаника умерену и добро толерисану хроничну аспирацију која не захтева било какву рестрикцију у уносу хране.<sup>240</sup> Накајата и сар. наводе да је гутање код болесника са СНЕР такво да 91% испитаника нема било каквих проблема са исхраном на јавном месту.<sup>241</sup> Вредности DHI су за G скор износиле 30.0, P скор 12.62, F скор 11.87, E скор 5.5. Вредности укупног G скорa указује на лаки степен деглутационе хендикепираности при чему је најизраженији дефицит функционалног и физичког аспекта гутања. У студији нити код једног болесника није начињена тотална ларингектомија као последица аспирације. Szyfter и сар. у својој студији наводе да се у периоду од годину дана нормално гутање успоставило без аспирације и губитка у телесној тежини.<sup>242</sup> ORNL тип Па ларингектомије представљају методе којма се избегава тотална ларингектомија и сви њени негативни ефекти на трајни губитак органа. Функције преосталог сегменат ларинкса омогућавају адекватан дисајни пут, продукцију гласа одређеног квалитета који омогућава нормалну и уобичајену комуникацију и гутање које у раном постоперативном периоду бива компромитовано али у периоду након операције и завршене рехабилитације бива поновно успостављено да болесници, иако лако хендицирани, оцењују своје гутање високом оценом 4 и немају ограничења у било каквом уносу хране. Повремене аспирације су присутне код одређеног броја испитаника али су оне таквог обима да не захтевају даље лечење.

#### 5.2.2.5. Анализа гутања код болесника са начињеним тоталним ларингектомијама

Тотална ларинектомија иако најрадикалнија операција од испитиваних не доводи до значајнијих деглутационих тегоба након завршене рехабилитације гутања. Анализом је обухваћено 16/85 (18.8%) болесника са тоталном ларингектомијом од чега је код 3 болесника начињена фаринголарингектомија. Просечна оцена гутања оперисаних је 4.7, при чему је оцена болесника са фаринголарингектомијом 4. Код болесника са начињеном тоталном ларингектомијом, уопштено, не треба очекивати

деглутитионе проблеме након рехабилитације изузев оних којима је уграђена вокална протеза код којих се може јавити цурење око протезе.<sup>238</sup> Манометријска испитивања гутања код болесника са тоталном ларингектомијом су показала значајно мањи притисак у миру фарингоезофагеалног сегмента, већи број гутања са дискоординацијом између контракције фарингеалних констриктора и релаксације фарингоезофагеалног сегмента, губитак негативног притиска који прати болус, смањивање снаге фарингеалног чишћења и губитак асиметричне контрактилне снаге.<sup>18,239</sup> Код испитаника у периоду од 6 месеци након операције није било нити једног са дисфагичним тегобама а начињеном тоталном ларингектомијом. Код троје болесника са фаринголарингектомијом је наведена нижа оцена у односу на тоталне ларингектомије и присутно је отежано гутање чврсте хране и осећај страног тела у врату. Код троје болесника са уграђеном вокалном протезом, функција гутања је очувана у потпуности без било каквог цурења око протезе. Вредност DHI G скорa је 15.9, P скорa 5.1, F скорa 4.7, E скорa 6.0. Вредности DHI скорa указују на уредан налаз без деглутитионог хендикепа, болесника подвргнутих тоталној ларингектомији. Тотална ларингектомија је индикована код болесника са аспирационим тегобама. У овој студији није било нити једног болесника коме је због дисфагије индикована тотална ларингектомија.

#### 5.2.2.6. Компаративна анализа гутања различитих типова ларингектомија

Компаративном анализом самоцењивања гутања од стране испитаника са начињеним различитим типовима ларингектомија, нађена је висока статистичка значајност. Највише оцене су дали испитаници са начињеним отвореним парцијалним вертикалним ларингектомијама, ендоскопским хордектомијама и тоталним ларингектомијама и њихове вредности су значајно више у односу на испитанике са начињеним отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама типа I и IIa. Иако је оцена 4.1 најнижа у групи са отвореним парцијалним ларингектомијама тип IIa, она и даље представља оцену врло доброг гутања. Најизраженије тегобе са аспирацијом течне хране су изражене код отворених парцијалних хоризонталних ларингектомија и то 50.0%, док је најчешћа тегоба отежаног гутања чврсте хране присутна код тоталних ларингектомија са 23.1% и отворених парцијалних хоризонталних ларингектомија 18.7%. Вредности DHI G скорa се значајно разликују

међу испитаницима и најниже су у групи са начињеним ендоскопским хордектомијама. Болесници са највишим вредностима DHI G скорa су они са ОРНЛ тип Па и они се значајно разликују у односу на болеснике са ОРНЛ тип I иако су по вредности најближи једни другима. Испитаници поменуте две групе спадају по вредности DHI G скорa у групу са лаким деглутационим хендикепом док су испитаници осталих група без деглутационог хендикепа. Вредност Р скорa се не разликује међусобно код испитаника са ендоскопским хордектомијама и отвореним парцијалним вертикалним ларингектомијама и значајно су нижи од испитаника са ОРНЛ тип I, ОРНЛ тип Па и тоталним ларингектомијама. Вредност DHI F скорa је значајно нижа код ендоскопских хордектомија и разликује се у односу на вредност скорa код испитаника других група. Не постоји значајна разлика у вредности F скорa код болесника са тоталном ларингектомијом и отвореним парцијалним вертикалним ларингектомијама. Вредност E скорa је најнижа код ендоскопских хордектомија и не разликује се у односу на отворене парцијалне вертикалне ларингектомије. Вредности E скорa код ОРНЛ тип Па је највиша и не разликује се у вредности овог скорa код испитаника са тоталним и ОРНЛ тип I ларингектомијама. Уопштено, било који тип ларингектомије након завршене рехабилитације гутања у периоду од 6 месеци након оперативног захвата, не доводи до значајног поремећаја функције гутања. Болесницима гутање, код претходно примењеног хируршког модела лечења ларингеалних карцинома, не представља значајан хендикеп у периоду након 6 месеци од оперативног лечења.

#### 5.2.2.7. Хеморадиотерапија и њен утицај на гутање

Прегледом литературе је утврђено од стране других аутора да је функција гутања значајно ледирана код испитаника који су примарно подвргнути хеморадиотерапији у лечењу ларингеалног карцинома.<sup>243</sup> Аспирационе тегобе достижу и 90% код ових болесника.<sup>239</sup> Фиброза која се развија на озраченом ткиву доводи до поремећаја мотилитета језика, базе језика, констриктора ждрела, ларинкса. Дисфагија, присутна код ових болесника, може бити присутна у првој години након третмана али и продужити се на дуги низ година након зрачног третмана. Смањивање саливације, ксеростомија, мукозитис, стриктуре хипофаринкса и једњака су нежељени ефекти третмана зрачењем, који отежавају нормално гутање. Francis и сар. наводе да је

учесталост аспирације 40%, пнеумонија 7% и стриктура 10%, значајно већи код пацијената код којих је ларингеални карцином третиран примарно хеморадиотерапијом у односу на хируршке методе лечења.<sup>244</sup> Орган презервациони модел је превасходно усмерена ка очувању функција али досадашњи резултати указују на високу преваленцу дисфагије након примарно хеморадиотерапије, иако су бољи резултати гласа у односу на конзервативну хирургију глотисних карцинома. Компарација функционалних резултата између различитих терапијских модалитета је отежана због броја варијетета и метода коришћених у процени функција и представља императив будућих студија.<sup>245</sup>

### 5.3. Завршна реч

У последњих 10 година није објављен нити један рад на енглеском говорном подручју који је описао функционалне резултате хордектомија спољним приступом (цитат Ambrosch).<sup>11</sup> Трансорална ендоскопска хирургија је због мањег морбидитета, трошкова и добрих функционалних резултата заузела примат. У хирургији предње комисуре ендоскопска ласер хирургија има примат, нарочито у земљама западне Европе, у односу на отворене парцијалне ларингектомије. Функционални резултати по питању квалитета гласа су одлични и компаративни са примарном радиотерапијом а онколошка контрола болести је супериорнија.

Код Т2 глотисног карцинома се локална контрола болести, применом радиотерапије, постиже у 60 до 76%. Т3 карциноми примарно третирају радиотерапијом имају локалну контролу болести од 30 до 68%. Локална контрола Т2 карцинома и Т3 карцинома примарно третираних хирургијом се у овој студији креће 76.96% и 69.74%. Применом отворених парцијалних вертикалних ларингектомија контрола болести се креће до 86.53% за начињене фронталатералне ларингектомије и 82.47% за начињене хемиларигектомије. Онколошки резултати хируршког приступа у лечењу ларингеалних карцинома Т2 и Т3 категорије глотиса су супериорнији у односу на зрачну терапију. Концепт лечења нехируршким приступом и давањем предности овом виду лечења у терапији Т2 и Т3 карцинома глотиса не може бити стандард (цитат Ambrosch).<sup>11</sup> Глас је након парцијалних вертикалних ларингектомија таквог квалитета да не омета нормалну комуникацију а болесници га оцењују високим оценама. Отворене парцијалне хоризонталне ларингектомије тип I, такође, дају задовољавајуће функционалне резултате. ОРНЛ тип IIа дају функционалне резултате нешто слабијег

квалитета али довољно високе оцене „врло добар“ који по студијама других аутора не ометају свакодневну комуникацију иако лаког степена вокалног хендикепа. Проблема са гутањем у периоду дужем од 6 месеци након операције немају болесници третирани овим видом лечења. Закључује се да су ове методе компаративне у функционалном смислу са орган презервационим нехируршким методама лечења карцинома ларинкса а у онколошком погледу су супериорније и као такве морају имати предност у лечењу ларингеалног карцинома.

Онколошки резултати супраглотисних ларингектомија примењиваних код почетних супраглотисних карцинома су одлични. Локална контрола болести се постиже између 90-100% за T1 туморе и 80-97% за T2 туморе.<sup>11</sup> Резултат ове студије је да је локални рецидив за T1 карциноме 97.5%, T2 93.1%, што је у складу са већином студија других аутора. Предност у операцији супраглотисног карцинома ларинкса у развијеним земљама западне Европе се даје ендоскопским методама. Од 2000. године само је неколико радова објављено о резултатима супраглотисне ларингектомије спољним приступом. Igo и сар. наводе да је ендоскопска ласер хирургија примењива само до тренутка остварења сигурних маргина ресекције, у супротном отворене хируршке методе имају предност.<sup>246</sup> Укупно трогодишње преживљавање болесника оперисаних супраглотисним ларингектомијама је 80.43%, резултати других аутора дају од 52% петогодишњег укупног преживљавања до DSS 92.5% за T2.<sup>11,82,179</sup> Анализом литературно доступних података локална контрола болести T1 карцинома супраглотиса примарно третираних радиотерапијом се постиже у опсегу од 75-100%, за T2 62%-83% и T3 од 50-76%. Johansen и сар. наводе податак да 36% болесника примарно третираних радиотерапијом на крају буде подвргнуто salvage тоталној ларингектомији.<sup>247</sup> Укупно петогодишње преживљавање примарно зрачених супраглотисних карцинома је 53% по Sykes и сар, док је по Hinerman-у и сар. петогодишњи DSS 81%.<sup>21,248</sup> Функционални резултати по питању гласа су супериорни а гутање је значајније поремећено у раном постоперативном периоду. Након завршене рехабилитације нема значајнијих проблема са гутањем и болесници оцењују сопствено гутање виском оценом. Савемени став је да се супраглотисни и глотисни T1 и T2 карциноми третирају ендоскопски, T3 карциноми, такође, уколико се могу добро визуелизовати, уколико није захваћена задња комисура, интераритеноидни простор и крикоаритеноидни зглоб се третирају примарно хируршким ендоскопским приступом. Онколошки резултати су значајно бољи, нарочито локална контрола болести и укупно



преживљавање, функционалне последице по питању гласа су занемариве а гутање је након 6 месеци реституисано.<sup>11</sup>

Локална контрола болести се код претходно класификованих СНЕР или ОРНЛ тип Па по новијој номенклатури постиже у 93.87%. Други аутори наводе локалну контролу болести за Т1 и Т2 категорије тумора оперисаних СНЕР ларингектомијом од 98.2% у петогодишњем периоду посматрања. Chevalier и сар. наводе локалну контролу болести у 97.3% у петогодишњем периоду.<sup>185</sup> Chevalier и сар. наводе OS у групи испитаника са СНЕР 87.73%, а СНР 89.97%, што је у складу са резултатима других аутора која се крећу од 85%-93.3%.<sup>82,83,185,190,241</sup> По наводу Ambrosch и сар. субтоталне реконструктивне ларингектомије се у свага пар центара у свету још раде.<sup>11</sup> Функционални резултати након ових ларингектомија су такви да је вокална функција значајно ледирана али се након успешног спроведеног рехабилитационог третмана успоставља глас који омогућава болесницима нормалну комуникацију. Иако је савремени став да се карциноми ларинкса, који су раније третирали отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама, третирају ендоскопским методама у случајевима специфичних анатомских односа, лоше презентације, несигурних маргина, отворене парцијалне хоризонталне ларингектомије предствљају незаобилазне приступе у лечењу.<sup>72</sup>

*Near total* ларингектомије спадају у отворене хируршке захвате које су последње у низу опсежности до тоталних ларингектомија. По Јовићу и сар. број тоталних ларингектомија се може употребом ове технике смањити на 15%.<sup>129</sup> Резултат ове студије даје трогодишње укупно преживљавање од 79.02%, а DFS 76.32%. Због малог броја испитаника функционално испитивање болесника оперисаних овом техником није урађено.

Тотална ларингектомија представља најопсежнију операцију ларинкса која подразумева одстрањивање органа у потпуности. Све претходне хируршке технике представљају хируршке орган презервирајуће методе, којима се жели избећи тотални губитак органа и његових функција. Поред хируршких метода орган презервирајуће методе подразумевају и примену нехируршког лечења, зрачне терапије и хемотерапије. Популаризација ових метода је нарочито изражена последњих деценија које су у неким центрима тоталну ларингектомију резервисале само као облик *salvage* хирургије. Резултат ове студије је код начињених тоталних ларингектомија укупни DFS у

трогодишњем периоду праћења од 72.36%. Укупно трогодишње преживљавање оперисаних тоталном ларингектомијом је 72.59% а фаринголарингектомијама 59.55%. Spector и сар. дају петогодишње преживљавање од 69% за начињену тоталну ларингектомију, Pezier и сар. 51.4% Roux и сар. наводе трогодишње преживљавање болесника са фаринголарингектомијама од 69%.<sup>135,151,205</sup> Spector и сар. не налазе у својој студији разлику у преживљавању између пацијената који су подвргнути тоталној ларингектомији, онима са зрачном терапијом након хируршке интервенције, примарно зрачених и примарно на хеморадиотерапији, при чему истичу да је тотална ларингектомија третман избора Т4 карцинома ларинкса.<sup>135</sup> Функционални резултати након тоталне ларингектомије подразумевају велике дефиците нарочито говорне функције која се адекватном рехабилитацијом, савладавањем езофагусног говора или инсерције вокалних протеза, значајно побољшава. Функција гутања није значајно алтерисана овом хируршком интервенцијом. Озраченим пацијентима код којих долази до развоја рецидива је тотална ларингектомија третман избора која по различитим ауторима даје и различите резултате. Примарна хеморадиотерапија доводи до потенцијалних компликација које озбиљно нарушавају функцију гутања, теже уочавање рецидива и слабије резултате накнадно примењене salvage тоталне ларингектомије. Резултати *Veteran Affairs* студије о предности нехируршког вида лечења ларингеалних карцинома нема од стране свих аутора потврду. Савремени став подразумева да се Т4а карциноми примарно хируршки третирају али он као такав није прихваћен у свим центрима. Студија урађена на *Mayo* клиници показује идентичне резултате преживљавања болесника са примарно начињеном ларингектомијом и болесника третираних примарно зрачном терапијом и последично salvage хирургијом у случају развоја рецидива.<sup>20</sup> Немогућност компарације група испитаника, хетерогеност група и остали разлози, претходно побројани у дискусији, онемогућавају адекватну компарацију резултата ова два приступа. Како је сваки став, заузет на основу претходног искуства аутора, у будућем времену свакако ће доћи до промене истих и заузимања једног ширег консензуса о томе шта је најбоља примарна терапија карцинома ларинкса. Са аспекта потенцијалних штетних ефеката нехируршких метода дошло је време реевалуације хирургије у третману узнатредовалих ларингеалних карцинома (цитат Hörmann).<sup>2</sup>

Из свега наведеног, концепт индукционе хемотерапије праћене радиотерапијом или симултане хеморадиотерапије у циљу презервације ларинкса не може у овом

тренутку имати примат у односу на било који вид хируршког лечења ларингеалног карцинома. Отворене парцијалне ларингектомије су доказано супериорније у онколошкој контроли болести и преживљавању са компарабилним функционалним резултатима. Иако је предност на страни ендоскопских метода, отворене технике представљају незаобилазне приступе у свим ситуацијама када се ендоскопски не може третирати ларингеални карцином. У случају Т4а карцинома, и селектованих Т3 карцинома, тотална ларингектомија, иако инфериорнијих функционалних резултата у односу на орган презервирајуће моделе нехируршког лечења, захваљујући извршним онколошким резултатима али и изостанком потенцијалних нежељених ефеката које нехируршке методе носе, има примат у лечењу унапредовалих ларингеалних карцинома.

## 6. ЗАКЉУЧАК

1. Карцином ларинкса је болест 6. и 7. деценије живота. Просечна старост испитаника је 60.5 година, а 89.45% испитаника је старије од 50 година.
2. Пушење дувана представља један од најважнијих ризико фактора у настанку ларингеалног карцинома.
3. Супраглотисни карциноми чешће метастазирају. Регионалне метастазе има 55% испитаника са супраглотисним карциномом и 15% испитаника са глотисним карциномом.
4. Пораст Т категорије глотисних карцинома повећава могућност регионалног метастазирања. Код супраглотисних карцинома пораст Т категорије не прати и пораст инциденције регионалног метастазирања.
5. Највећа учесталост позитивних маргина ресекције је код супраглотисних ларингектомија са 7.31%, затим СНЕР 5.45%, фронталатералних ларингектомија 3.85%, хемиларингектомија 3.09% и хордектомија спољним приступом 2.32%.
6. Просечно време развоја рецидива је 12.6 месеци. Од укупног броја испитаника код 191/844 (22.6%) је дошло до развоја рецидива у периоду посматрања до 36 месеци након оперативног лечења.
7. Најчешће место рецидивирања карцинома ларинкса су регионални лимфни чворови са 45.0%, локални рецидив се развио у 25.1%, локорегионални рецидив у 12%, удаљене метастазе у 9.4%, регионалне и удаљене метастазе у 6.3%, стома 1.6% и локални рецидив са удаљеним метастазама у 0.5%.
8. Трогодишњи DFS за хордектомије спољним приступом износи 94.2%, ендоскопске хордектомије 83.8%, фронталатералне ларингектомије 86.53%, хемиларингектомије 82.47%, супраглотисне ларингектомије 70.73%, СНЕР 87.27%, СНР 80.0%, *near total* ларингектомије 76.32%, тоталне ларингектомије 72.36% и фаринголарингектомије 50.0%.
9. Укупно трогодишње време преживљавање (OS) је 82.2%. Просечно време до смртног исхода је 16.07 месеци.

10. Карактеристике испитаника, пол, старост, присуство штетних навика (пушење и алкохол), G категорија карцинома нису препознате као предиктори крајњег исхода.
11. Локализација туморског процеса, T категорија, N категорија, стадијум болести и појава рецидива јесу предиктори коначног исхода лечења.
12. Укупно трогодишње преживљавање за хордектомије спољним приступом износи 97.66%, ендоскопске хордектомије 97.05%, фронталатералне ларингектомије 92.32%, хемиларингектомије 89.68%, супраглотисне ларингектомије 80.43%, СНР 89.97%, СНЕР 87.27%, *near total* ларингектомије 79.02%, тоталне ларингектомије 72.59% и фаринголарингектомије 59.55%.
13. Трогодишње преживљавање болесика са развијеним рецидивом и примењеним дефинитивним третманом је следеће: *salvage* тотална ларингектомија 63.46%, дисекција врата 52.41%, зрачна терапија 44.42%, хемотерапија 43.23%.
14. Отворене парцијалне хоризонталне ларингектомије тип I и ендоскопске ларингектомије имају најбоље вокалне функционалне резултате. Болесници са начињеним парцијалним вертикалним ларингекомијама и отвореним парцијалним хоризонталним ларингектомијама тип II имају и након завршене рехабилитације објективне параметре квалитета гласа ван опсега референтних вредности и умерену вокалну хендикепираност. Сви фонацијски параметри су бољи код испитаника са трахеоезофагусним гласом у односу на испитанике са езофагеалним гласом.
15. Најбољи функционални резултати са аспекта гутања се постижу ендоскопским хордектомијама и парцијалним вертикалним ларингектомијама. Било који вид примењеног хируршког третмана не оставља значајан деглутитциони хендикеп након завршене рехабилитације гутања.
16. Онколошки резултати отвореног хируршког приступа у лечењу ларингеалних карцинома, T2 и T3 категорије, су супериорнији у односу на орган презервирајуће методе. Применом ових метода се постижу задовољавајући функционални резултати.
17. Онколошки резултати лечења узнапредовалих ларингеалних карцинома тоталном ларингектомијом су бољи од резултата постигнутих орган презервирајућим методама лечења, а функционални резултати су такви да са адекватно спроведеном рехабилитацијом у потпуности омогућавају комуникацију и нормалну деглутитцију.

18. Концепт индукционе хемотерапије праћене радиотерапијом или симултане хеморадиоотрапије у циљу презервације ларинкса не може у овом тренутку имати примат у односу на било који вид хируршког лечења ларингеалног карцинома.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, Cancer Statistics 2016. *Ca Cancer Clin* 2016;66:7-30.
2. Hörmann K, Sadick H. Role of surgery in the management of head and neck cancer: a contemporary view of the data in the era of organ preservation *The Journal of Laryngology & Otology*. 2013;1-7 doi 10.1017/s0022215112002988
3. Ferlito A, Haigentz M, Bradley P, Suarez C, Strojan P, et al. In Causes of death of patients with laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:425-434.
4. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/laryn.html> 2017.
5. Korean Society of Thyroid-Head and Neck Surgery Guideline Task Force. In Guidelines for the Surgical Management of Laryngeal Cancer: Korean Society of Thyroid-Head and Neck Surgery. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* 2017;10(1):1-43.
6. EU CAN 2012 available at: <http://eu-cancer.iarc.fr/>
7. Jović R, Miladinov MM, Čanji K, Mitrović S. Some epidemiological characteristics of laryngeal cancer in the province of Vojvodina from 1985 to 1996. *Arch Oncology* 2001;9(1):17-19.
8. Hoffman HT, Porter K, Karnell L, Cooper JS, Weber RS et al. In Laryngeal Cancer in the United States: Changes in Demographics, Patterns of Care, and Survival. *The Laryngoscope* 2006;116:1-13.
9. Calkovsky V, Wallenfals P, Calkovska A, Hajtman A: Laryngeal cancer 12- Year experience of a single center: *Advs Exp. Medicine Biology Neuroscience and Respiration*. Springer Switzerland 2016;22:9-16. doi 10.1007/5584\_2015\_201
10. Coleman MP, Rachet B, Wood LM, et al. Trends and socioeconomic inequalities in cancer survival in England and Wales up to 2001. *Br J Cancer* 2004;90:1367-1273.
11. Ambrosch P, Fasel A. Functional organ preservation in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2012. doi: 10.3205/cto000075
12. Department of Veteran Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Eng J Med* 1991;324:1685-1690.

13. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003;66:253-62.
14. National Comprehensive Cancer Network. In: <http://www.NCCN.org> 2017.
15. Mandapathil M, Roessler M, Werner JA, Silver CE, Rinaldo A., et al. Salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:1845-1850.
16. Ganly I, Patel S, Matsuo J, Singh B, Kraus D, et al. Results of surgical Salvage after failure of definitive radiation therapy for early stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:59-66.
17. De Santo LW. T3 glottic cancer: Options and consequences of the options. *Laryngoscope* 1984;94:1311-1315.
18. Jović R. Uticaj resekcije laringofaringealnih struktura kod malignih tumora larinksa na funkciju gutanja – Doktorska disertacija, Novi Sad: Medicinski fakultet;1988
19. Wigand ME, Steiner W, Stell PM. Conservation Surgery for Carcinoma of the Larynx. In *Functional Partial Laryngectomy*. Springer-Verlag;1984;Preface
20. MacKenzie R, Franssen E, Balogh J, Gilbert R, Birt D, et al. Comparing treatment outcomes of radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the larynx: A comparison limited to patients eligible for surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(1):65-71.
21. Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, et al. Carcinoma of the supraglottic larynx: treatment results with radiotherapy alone or with planned neck dissection. *Head Neck* 2002;24:456-467.
22. Ang KK. Larynx preservation clinical trial design: summary of key recommendations of a consensus panel. *Oncologist*. 2010;15(3):25-9.
23. Krejović MB. Značaj izbora hirurške metode u lečenju zloćudnih izraštaja larinksa - Doktorska disertacija: Beograd:Medicinski fakultet;1981.
24. Mumović G. Terapija disfonije posle parcijalnih laringektomija primenom kompresije larinksa. Doktorska disertacija;Novi Sad:Medicinski fakultet;2008.
25. Piazza C, Ribeiro J. In Anniko M, Bernal-Sprekelsen M, Bonkowski V, Bradley P, Iurato S. *Anatomy and physiology of the Larynx and Hypopharynx*. Otorhinolaryngology, Head & Neck Surgery. Springer-Verlag;2010;461-471.
26. Jovanović S. Anatomija – glava i vrat. Zavod za udžbenike. Beograd. 1996.



27. Stiblar Martinčić D. Hystology of laryngeal mucosa. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997;527:138-41.
28. Levendoski EE, Leydon C, Thibeault SL. Vocal fold epithelial barrier in health and injury: a research review. *J Speech Lang Hear Res.* 2014;57(5):1679-91. doi: 10.1044/2014\_JSLHR-S-13-0283
29. Hirano M. Structure and vibratory behaviour of the vocal folds in *Dynamic Aspects of Speech Production - Current Results, Emerging Problems, and New Instrumentation*, edited by M. Sawashima and F. S. Cooper, University of Tokyo, Japan, 1977.
30. Sessions DG, Ogura JH, Fried MP. The anterior commissure in glottic carcinoma. *Laryngoscope.* 1975;85(10):1624-32.
31. Cvejić D, Kosanović M. *Fonijatrija I deo.* Glas. Beograd:Zavod za udžbenike i nastavna sredstva;1982.
32. Cappellari JO. Histopathology and pathologic prognostic indicators. *Otolaryngol Clin North Am.* 1997;30(2):251-68.
33. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin.* 2004;54(1):8-29.
34. Colby C, Klein AM. Papillary squamous cell carcinoma of the larynx. *Ear Nose Throat J.* 2011;90(8):E13-5.
35. Mehrad M, Carpenter D, Chernock R Wang H., et al Papillary Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(9):1349-1356. doi: 10.1097/PAS.0b013e318290427d
36. Soprani F, Armaroli V, Stefanelli A, Emiliani E, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx: report of a early laryngeal cancer *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2011;31(3):181–185.
37. Coskun B, Cinar U, Sener B, Dadas B. Lymphoepithelial carcinoma of the larynx. *Auris Nasus Larynx.* 2005;32(2):189-93.
38. Barnes L. *Surgical Pathology of the Head and Neck.* 2<sup>nd</sup> edition New York. Marcel Dekker;2001:113-209
39. Amin H, Petruzzelli G, Husain A, Nickoloff B. Primary malignant melanoma of the larynx. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125(2):271-3.
40. Liu CY, Wang MC, Li WY, Chang SY, Chu PY. Sarcoma of the larynx: treatment results and literature review. *J Chin Med Assoc.* 2006;69(3):120-4.

41. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/laryngeal-cancer/incidence#ref-4>
42. Gatta G, Botta L, Sanchez MJ, Anderson LA, et al. "Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study"; *European Journal of Cancer* 2015;51:2130–2143.
43. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
44. Jović MR. Hiljadu laringektomija na univerzitetnoj Klinici za bolesti uva, grla i nosa u Novom Sadu- Istorijski osvrt uz prikaz značajnih podataka lečenja malignih tumora larinksa. *Med Pregl* 2005;LVIII(1-2):89-93.
45. Wiesman RA, Moe KS, Orloff LA. Neoplasms of the larynx and laryngopharynx In: Snow JB, Balenger J, Eds Ballangers Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 16th ed. Hamilton BC Decker Inc. 2003.
46. Chen X, Gao L, Sturgis EM, Liang Z, et al. HPV16 DNA and integration in normal and malignant epithelium: Implications for the etiology of laryngeal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2017;23. doi: 10.1093/annonc/mdx027.
47. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100:57-70. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9.
48. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer.* 1972;26:239-257. doi: 10.1038/bjc.1972.33.
49. Rebecca SYW, Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *J Exp Clin Cancer Res.* 2011;30(1): 87.
50. Oren M, Rotter V. Introduction: p53 - the first twenty years. *Cell Mol Life Sci.* 1999;55:9–11. doi: 10.1007/s000180050265.
51. Lane DP. p53, guardian of the genome. *Nature.* 1992;358:15–16. doi: 10.1038/358015a0.
52. Sabir M, Baig RM, Mahjabeen I, Kayani MA. Significance of cyclin D1 polymorphisms in patients with head and neck cancer. *Int J Biol Markers.* 2013;23;28(1):49-55. doi: 10.5301/JBM.2012.9768.
53. Bonner JA, Maihle NJ, Folven BR. The interaction of epidermal growth factor and radiation in human head and neck squamous cell carcinoma cell lines with vastly different radiosensitivities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29(2):243–247.

54. Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res.* 1999;59(8):1935–1940.
55. Morales AC, Val BF, Buetta L. Prognostic factor in supraglottic carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119(5):548-553.
56. Raitiola H, Pukander J, Laippala P. Glottic and supraglottic laryngeal carcinoma: differences in epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *Acta Otolaryngol.* 1999;119(7):847-51.
57. Redaelli de Zinis LO, Nicolai P, Tomenzoli D, Ghizzardi D, Trimarchi M, Cappiello J, Peretti G, Antonelli AR. The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Head Neck.* 2002;24(10):913-20.
58. Waldfahrer F, Hauptmann B, Iro H. Lymph node metastasis of glottic laryngeal carcinoma. *Laryngorhinootologie.* 2005;84(2):96-100.
59. Garas J, McGuirt WF. Squamous cell carcinoma of the subglottis. *Am J Otolaryngol.* 2006;27(1):1-4.
60. Lucioni M. In *Practical Guide to Neck Dissection.* Springer Verlag 2007:9-11.
61. Blaschke V, Micheel B, Pabst R. Lymphocyte traffic through lymph nodes and Peyer patches of the rat: B- and T-cell specific migration patterns within the tissue, and their dependence on splenic tissue. *Cell tissue Res.* 1995;282:377-386.
62. Williams L, Warwick R. *Lymph Nodes and Vessels.* In 36. Ed. *Grays Anatomy,* Churchill Livingstone. London 1980;767-773.
63. Viamonte M, Rüttiman A. *Atlas of Lymphography.* Thieme, Stuttgart 1980.
64. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. Eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7<sup>th</sup> ed. New York: Springer 2010:57-67.
65. Chawla S, Carney AS. Organ preservation surgery for laryngeal cancer. *Head Neck Oncology* 2009,1-12.
66. Singh R, Mei SC, Sethi S. Advanced endoscopic imaging in Barrett's oesophagus: A review on current practice. *World Journal of Gastroenterology.* 2011;17(38):4271–4276. doi:10.3748/wjg.v17.i38.4271
67. Olofsson LJ. *Functional Partial Laryngectomy – Computed Tomography in the Diagnosis of Laryngeal Carcinoma.* Springer-Verlag;1984;66-68.
68. Alam F. Accuracy of sonographic elastography in the differential diagnosis of enlarged cervical lymph nodes: comparison with conventional B-mode sonography. *AJR* 2008;191:604-610.

69. Mumović G. Konzervativni tretman disfonija. Medicinski fakultet. Novi Sad. 2004.
70. Hommerich KW. Histomorphological Behaviour of the Tumor Growth in the Glottic Region. Functional Partial Laryngectomy. Springer-Verlag;1984;134-138.
71. Padovan I. Otorinolaringologija 3. Zagreb:Školska knjiga;1987.
72. Succo G, Peretti G, Piazza C, Remacle M, Eckel HE, Chevalier D, et al. Open partial horizontal laryngectomies: a proposal for classification by the working committee on nomenclature of the European Laryngological Society. Euro Arch Otorhinolaryngol 2014;271;2489-96.
73. Martinez VA, Barbera R. Problems with supraglottic horizontal laryngectomy. Operative Techniques in Otolaryngology - Head and Neck Surgery. Elsevier. 1993;4(4):324-7.
74. Som LM. Conservation surgery for carcinoma of the supraglottis. J Laryngol Otol 1970;84(7):655-78
75. Krajina Z. The Zagreb method. Partial Laryngectomies. Zagreb. Školska knjiga;1993:1-57.
76. Wilcke J. Partial Glottic Laryngectomy (Mosers Modification) in Functional Partial Laryngectomy. Springer-Verlag;1984;106-108.
77. Krajina Z, Kosokovic F. Experiences with Vertical Partial Laryngectomy with Special Reference to Laryngeal Reconstruction by Sternohyoid Fascia. In Functional Partial Laryngectomy. Springer-Verlag;1984;109-112.
78. Weinstein SG, O'Malley WB, Snyder W, Hockstein GN. Transoral robotic surgery: supraglottic partial laryngectomy. Ann Otol Rhinol Laryngol 2007;116(1):19-23.
79. Padovan I, Orešković M. Hirurgija malignih tumora larinksa i hipofarinksa. Symposia Otorhinolaryngologica Yugoslavica. 1973;Suppl1:115-60.
80. Guerrier Y. Anatomy of the Larynx with Reference to Functional Cancer Surgery. In Functional Partial Laryngectomy – Springer-Verlag;1984:3-9,
81. Jović MR, Dragičević D, Čanji K, Gašić J, Djozić M. Transmandibular and transcervical surgical approach in treatment of tongue base cancers - Ten years results. Med Pregl 2014;LXVII(Suppl 1):12-19.
82. Bron L, Brossard E, Monnier P, Pasche P. Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy and cricohyoidopexy for glottic and supraglottic carcinomas. Laryngoscope. 2000;Apr;110(4):627-34.
83. Laudadio P, Presutti L, Dall'olio D, Cunsolo E, et al. Supracricoid laryngectomies: long-term oncological and functional results. Acta Otolaryngol. 2006;126(6):640-9.

84. Levine PA., Debo RF., Reibel JF. Pearson near-total laryngectomy: a reproducible speaking shunt. *Head Neck*. 1994;16(4):323-5.
85. Maamoun SI, Amira G, Younis A. Near total laryngectomy: a versatile approach for voice restoration in advanced T3 and T4 laryngeal cancer: functional results and survival. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2004;16(1):15-21.
86. Cummings CW, Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, et al. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 5<sup>th</sup> edition Mosby Elsevier. 2010;Vol II:1497-1055.
87. Jović MR. Role of surgery in modern treatment of laryngeal carcinoma. *Med Pregl* 2013;LXVI(9-10):349-56.
88. Remacle M, Eckel HE, Antonelli A, Brasnu D, Chevalier D. et al. Endoscopic chordectomy. A proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:227–231.
89. Lynch RC. Intrinsic carcinoma of the larynx, with a second report of the cases operated on by suspension and dissection. 1920 *Trans Am Laryngol Assoc* 42:119–126.
90. Lillie JC, DeSanto LW. Transoral surgery of early cordal carcinoma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1973;77 92–96.
91. Kleinsasser O, Microlaryngoscopy and endolaryngeal microsurgery. II A review of 2500 cases. *HNO* 1974;22:69–83.
92. Remacle M. Hantzakos A. Eckel H. Evrard AS. Bradley PJ. et al. Endoscopic supraglottic laryngectomy: a proposal for a classification by the working committee on nomenclature, European Laryngological Society *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009;266:993–998.
93. Steiner W, Ambrosch P, Rodel RM, Kron M. Impact of anterior commissure involvement on local control of early glottic carcinoma treated by laser microresection. *Laryngoscope*. 2004;114(8):1485–1491. doi: 10.1097/00005537-200408000-00031
94. Steiner W, Ambrosch P, Hess CF, Kron M. Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124(1):58-67.
95. Czigner J, Savay L. Primary CO2 laser chordectomy in vocal cord carcinoma. *Laryngorhinootologie* 1994;73:432–436.

96. Blakeslee D, Vaughan CW, Shapshay SM, Simpson GT, Strong MS. Excisional biopsy in the selective management of T1 glottic cancer: a three-year follow-up study. *Laryngoscope* 1984;94:488–494.
97. Maurizio M, Giovanni A, Gaetano P, De Corso E, Jacopo G. Laser carbon dioxide chordectomy versus open surgery in the treatment of glottic carcinoma: Our result. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:857-61.
98. Mckanzie RG, Fransen E, Balogh JM, Gilbert RW, Birt D, et al. Comparing treatment outcomes of radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the larynx: a comparison limited to patient eligible for surgery. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:65-71.
99. Crile G. Excision of cancer of the Head and Neck. *JAMA*. 1960;47:180-192.
100. Trivić A. Procena vrednosti modifikovane radikalne disekcije vrata u terapiji karcinoma cervikofacijalne regije. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu. Medicinski fakultet. Beograd.2012.
101. Krejović B. Radikalna disekcija vrata u Padovan I. *Otorinolaringologija-Kirurgija usne šupljine, ždrijela, grla i vrata. Školska knjiga, Zagreb.*1987;347-355.
102. Sreaton NJ, Berman LH, Grant JW. Head and neck lymphadenopathy: evaluation with US guided cutting-needle biopsy. *Radiology* 2002;224:75-81.
103. Gallo O, Boddi V, Bottai GV, Parrela F, Storchi OF. Treatment of the clinically negative neck in laryngeal cancer patients. *Head Neck* 1996;18(6):566-572.
104. Jović R, Čanji K, Mitrović S, Kljajić V. Selektivna disekcija vrata u terapiji pN1/2 metastatskih limfnih čvorova vrata. *Med Pregl* 2003;LVI(5-6):221-6.
105. Coskun HH, Medina JE, Robbins KT, Silver CE, Strojjan P. Current philosophy in the surgical management of neck metastases for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2015;37(6):915–926.
106. Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, Folz BJ, Lippert BM, et al. Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx. *Br J Cancer*. 2002;23;87(7):711–715.
107. Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, Brandt D, Kùlkens C, et al. The sentinel node concept in head and neck squamous cell carcinoma. A critical analysis in 100 patients. *Laryngorhinootologie*. 2002;81(1):31-9.
108. Ferlito A, Robbins KT, Medina JE, Silver CE, et al. Proposal for a rational classification of neck dissections. *Head Neck* 2011;33:445-50.

109. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6(5):963-968.
110. Wayback M. University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center, History of Radiation Oncology. 2008-01-05. <https://web.archive.org/web/20080105043216/http://www3.ccc.uab.edu/show.asp?d>
111. *Science*. 1957;Vol.125:Issue3236:18-22 doi: 10.1126/science.125.3236.18 <http://science.sciencemag.org/content/125/3236/18>
112. Kian K. Altered fractionation trials in head and neck cancer. *Seminars in Radiation Oncology*. October 1998(4):230–236. doi:10.1016/S1053-4296(98)80020-9
113. Back G, Sood S. The management of early laryngeal cancer: options for patients and therapists. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13:85-91.
114. Camphausen KA, Lawrence RC. Principles of Radiation Therapy in Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ (Eds) *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 11 ed. 2008.
115. Bucci MK, Bevan A, Roach M. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):117-34. doi:10.3322/canjclin.55.2.117.
116. De Santo LW. T3 glottic cancer: Options and consequences of the option. *Laryngoscope* 1984;94:1311-1315.
117. O'Sullivan B, Mackillop W, Gilbert R, Gaze M. et al. Controversies in the management of laryngeal cancer: Result of an international survey of patterns of care. *Radiother. Oncol*. 1994;31:23-32.
118. Krengli M, Policarpo M, Manfreda I, Aluffi P, Gambaro G. et al. Voice quality after treatment for T1a glottic carcinoma: radiotherapy versus laser chordectomy. *Acta Oncol* 2004;43(3):284-289.
119. Fischer J, Ganellin RC. *Analogue-based Drug Discovery*. John Wiley & Sons. 2006:513-515.
120. Lyseng-Williamson KA, Fenton C. Docetaxel: a review of its use in metastatic breast cancer. *Drugs*. 2005;65(17):2513–31. doi:10.2165/00003495-200565170-00007.
121. Agostinis P, Berg K, Cengel K, Foster TH, Girotti A. et al. Photodynamic Therapy of Cancer: An Update *Ca Cancer J Clin*. 2011Jul-Aug;61(4):250–281. doi:10.3322/caac.20114

122. Allison RR, Bagnato VS, Sibata CH. Future of oncologic photodynamic therapy. *Future Oncol.* 2010 Jun;6(6):929-40. doi:10.2217/fon.10.51.
123. Jović R, Majdevac Ž. Disanje i gutanje posle parcijalnih laringektomija. *Srp.Arh.* 1994;11-12:319-23.
124. Flores TC, Wood BG, Kogel, Levene HL, Tucker HM. Factors in successful deglutition following supraglottic laryngectomy surgery. *Ann Otol Rhino Laryngol.* 1982;91:579-83.
125. Herranz J, Martinez VH, Gavilan J. Horizontal supraglottic laryngectomy: modifications to Alonso's technique. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 1993;4(4):252-7.
126. Milutinović Z. Studija glasa posle lečenja karcinoma larinksa. Beograd: Nova knjiga; 1985.
127. Sparano A, Ruiz C, Weinstein SG. Voice rehabilitation after external partial laryngeal surgery. *Otolaryngol Clin Am* 2004;37:637-53.
128. Mumović G. Postoperativne disfonije. Dijagnostičke i terapijske metode patologije glasa i govora. *Elektronski izvor.* Novi Sad. 2009.
129. Jović MR, Swoboda H. „Near total“ laringektomija po Pearsonu: radikalni operativni zahvat sa čuvanjem fonatorne funkcije larinksa. *Med Pregled* 2002;55(11-12):484-4.
130. Pearson BW, De Santo LW, Olsen KD, Salassa JR. Results of near-total laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107:820-5.
131. Gavilan J, Herranz J, Prim P, Rabanal I. Speech results and complications of near-total laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:729-33.
132. Dragičević D. Govorna rehabilitacija totalno laringektomisanih pacijenata ugradnjom vokalnih proteza. *Doktorska disertacija.* Univerzitet u Novom Sadu. Medicinski fakultet. Novi Sad. 2013.
133. Van der Torn M. A sound production voice prosthesis (dissertation). Amsterdam: Vrije Universiteit Medical Center;2005.
134. Hillman RE, Walsh MJ, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK. Functional outcomes following treatment for advanced laryngeal cancer. Part I - Voice preservation in advanced laryngeal cancer. Part II -Laryngectomy rehabilitation: the state of the art in the VA System. *Research Speech-Language Pathologists.* Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.*1998 May;172:1-27.



135. Spector GJ, Sessions DG, Lenox J, Newland D, Simpson J, Haughey BH. Management of Stage IV Glottic Carcinoma: Therapeutic Outcomes. *The Laryngoscope* 2004;114:1438-1446.
136. Markou K, Christoforidou A, Karasmanis I, Tsiropoulos G, Triaridis S, Constantinidis I, et al. Laryngeal cancer: epidemiological data from Northern Greece and review of the literature *Hippokratia*. 2013;17(4):313–318.
137. Mitrović MS. Karakteristike glasa kod izraštaja na glasnicama. Magistarska teza. Medicinski fakultet Univerzitet u Novom Sadu;2001.
138. Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E, et al. Laryngeal Cancer in Women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*.2003;Vol12(6):514-517.
139. Rutt AL, Hawkshaw MJ, Sataloff RT. Laryngeal cancer in patients younger than 30 years: a review of 99 cases. *Ear Nose Throat J*. 2010;89(4):189-92.
140. Ramroth H, Dietz A, Becher H. Interaction effects and population-attributable risks for smoking and alcohol on laryngeal cancer and its subsites. A case-control study from Germany. *Methods Inf Med*. 2004;43:499–504.
141. Cattaruzza MS, Maisonneuve P, Boyle P. Epidemiology of laryngeal cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1996;32B:293–305.
142. Rothman KJ. The effect of alcohol consumption on risk of cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 1978;88:51-55.
143. Petrović Ž. Značaj procene lokalne i regionalne proširenosti supraglotisnih karcinoma larinksa u planiranju terapije. Doktorska disertacija. Beograd. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu;1986.
144. Van Dijk BAC, Karim-Kos HE, Coeberg JW, Marres HAM, de Vries E. Progress against laryngeal cancer in The Netherlands between 1989 and 2010. *Epidemiology* 2013;Vol134(3):674-681.
145. Jovanović MB, Jovanović MD, Vidojević M, Karić A. Terapijski pristup vratu kod supraglotsnih karcinoma larinksa. XV Kongres Otorinolaringologa Jugoslavije. Zbornik radova. Niš;1998:59-64.
146. Trigg DJ, Lait M, Wenig BL. Influence of Tobacco and Alcohol on the Stage of Laryngeal Cancer at Diagnosis. *Laryngoscope* 200;110:408-411.
147. Werner AJ, Dunne AA, Davis KR. Intraoperative lymphatic mapping in cases of midline squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2005;125:403-8.
148. Petrović Ž, Krejović B, Trivić A, Milovanović J. Lateral neck dissection for N0 neck supraglottic carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Serb* 2000;1:771-4.

149. Ballenger JJ, Snow JB. Otorhinolaryngology: Head and neck surgery. 15<sup>th</sup> ed. Media, Williams & Wilkins, PA, USA. 1996.
150. Cole I, Hughes L. The relationship of cervical lymph node metastases to primary sites of carcinoma of the upper aerodigestive tract: a pathological study. *N Z J Surg* 1997;67(12):860-865.
151. Pezier TF, Nixon IJ, Joshi A, Guerrero-Urbano T, Oakley R, et al. Factors predictive of outcome following primary total laryngectomy for advanced squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(9):2503-9. doi: 10.1007/s00405-013-2779-3
152. Geelen CP, Hordijk GJ, Ravasz LA, Terhaard CH. Degree of tumour differentiation as a prognostic factor in advanced laryngeal cancer. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1995;49(1):1-4.
153. Milutinović Z, Jovanović MD, Milićević T. Radikalna ili funkcijska disekcija vrata. XV Kongres otorinolaringologa Jugoslavije. Zbornik Radova. Niš. 1998:34-41.
154. Jović R, Korolija D, Čanji Karol, Kravić Ljiljana. The importance of selective neck dissection for therapy and prognosis of N0 laryngeal carcinoma. *Arch Oncology* 1996;4(2):95-8.
155. Milovanović J, Djordjević V, Trivić A, Baljosević I, Milovanović A, et al. Results of hemilaryngectomy in primary surgical treatment of laryngeal carcinoma. *Acta chirurgica Yugoslavica* 2004;51(1):27-9.
156. Hirabayashi H, Koshii K, Uno K. Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes: prognostic factors of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 1991;101:502-506.
157. Leemans CR, Tiwari JP, Nanta JJ, et al. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of the neck lymph node metastasis as a prognostic factor. *Cancer* 1994;73:187-190.
158. Spector JG, Sessions DG, Chao KS, Haughey BH, Hanson JM, et al. Stage I (T1N0M0) squamous cell carcinoma of the laryngeal glottis: therapeutic results and voice preservation. *HeadNeck.* 1999;21:707-17.
159. Spector JG, Sessions DG, Chao KS, Hanson JM, Simpson JR, Perez CA. Management of stage II (T2N0M0) glottis carcinoma by radiotherapy and conservation surgery. *Head Neck* 1999;21:116-23.

160. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KSC, Simpson J, et al. Delayed Regional Metastases, Distant Metastases, and second Primary Malignancies in Squamous Cell Carcinoma of the Larynx and Hypopharynx. *The Laryngoscope*. 2001;111:1079-1087.
161. Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan JM, Mendenhall WM. T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:461-466.
162. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Suarez C. Clinicopathologic analysis and predictive factors for distant metastase in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2012;34:771-775.
163. Peretti G, Piazza C, Cocco D, DeBenedetto L, Del Bon F, et al. Transoral CO2 laser treatment for Tis-T3 glottic cancer: the University of Brescia experience on 595 patients. *Head Neck*.2010;32:977-83. doi:10.1002/hed.21278
164. Eckel HE. Local recurrences following transoral laser surgery for early glottic carcinoma: frequency, management, and outcome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*.2001;110:7-15.
165. Eckel HE, Thumfart WF, Jungehülsing M, Sittel C, Stennert E. Transoral laser surgery for early glottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257:221-6. doi: 10.1007/s004050050227
166. Motta G, Esposito E, Motta S, Tartaro G, Testa D. CO<sub>2</sub> laser surgery in the treatment of glottic cancer. *Head Neck*. 2005;27:566-74. doi:10.1002/hed.20135
167. Sjögren EV, van Rossum MA, Langeveld TPM, Voerman MS, Van deKamp VAH, et al. Voice outcome in T1a midcord glottis carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134:965-72. doi: 10.1001/archotol.134.9.965
168. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW. T1-T2 N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2001;19:4029-36.
169. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Glottic carcinoma – patterns of failure and salvage treatment after curative radiotherapy in 861 consecutive patients. *Radiother Oncol*. 2002;63:257-67. doi:10.1016/S0167-8140(02)00118-4
170. Cellai E, Frata P, Magrini SM, et al. Radical radio therapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. I. The case of T1N0 disease. *Int J Radiat oncol Biol Phys*. 2005;63:1378-86. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.018

171. Smee RI, Meagher NS, Williams JR, Broadley K, Bridger GP. Role of radiotherapy in early glottic carcinoma. *Head Neck*. 2010;32:850-9.
172. Stephenson KA, Fagan JJ. Transoral laser resection of glottic carcinoma: what is the significance of anterior commissure involvement? *J Laryngol Otol*. 2017 Feb;131(2):168-172. doi: 10.1017/S0022215116010021
173. Karatzanis AD, Psychogios G, Zenk J, Waldfahrer F, Hornung J, et al. Comparison among different available surgical approaches in T1 glottic cancer. *Laryngoscope*. 2009;119:1704-8.
174. Lei W, Jiang A, Chai L, Zhu X, Wang Z, et al. Middle Frontal Horizontal Partial Laryngectomy (MFHPL): A Treatment for Stage T1b Squamous Cell Carcinoma of the Glottic Larynx Involving Anterior Vocal Commissure *Plos One* 2013;8(1):e52723. doi: 10.1371/journal.pone.0052723
175. Brumund KT, Gutierrez-Fonseca R, Garcia D, Babin E, Hans S, Laccourreye O. Frontolateral vertical partial laryngectomy without tracheotomy for invasive squamous cell carcinoma of true vocal cord:a 25-year experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114:314-22
176. Garden AS, Forster K, Wong PF, et al. Results of radiotherapy for T2N0 glottic carcinoma: Does the "2" stand for twice-daily treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:322-8. doi: 10.1016/S0360-3016(02)03938-X
177. Frata P, Cellai E, Magrini SM, et al. Radical radio therapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. II. The case of T2N0 disease. *Int J Radiat oncol Biol Phys*. 2005;63:1387-94. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.013
178. Steiner W, Ambrosch P, Rödel R, Kron M. Die transorale Laser mikrochirurgie des Larynxkarzinoms. Eine retrospektive Analyse von 657 Patienten verläufen. *Onkologie* 2001;7:505-12.
179. Elegbede AI, Rybicki LA, Adelstein DJ, Kaltenbach JA, Lorenz RR, et al. Oncologic and Functional Outcomes of Surgical and Nonsurgical Treatment of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Supraglottic Larynx. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(12):1111-7. doi: 10.1001/jamaoto.2015.0663.
180. Prades JM, Simon PG, Timoshenko AP, Dumollard JM, Schmitt T, et al. Extended and standard supraglottic laryngectomies: a review of 110 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005 Dec;262(12):947-52.

181. Dufour X, Hans S, De Mones E, Brasnu D, Ménard M, Laccourreye O. Local control after supracricoid partial laryngectomy for "advanced" endolaryngeal squamous cell carcinoma classified as T3. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Sep;130(9):1092-9.
182. Herranz BJ., Gavilán BJ , Martínez VJ. Supraglottic laryngectomy: 3-year and 5-year results. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1999 May;50(4):269-75.
183. Estomba S, Reinoso B, Lorenzo L, Conde F, Nores A, et al. Functional outcomes of supraglottic squamous cell carcinoma treated by transoral laser microsurgery compared with chorisontal supraglottic laryngectomy in patients younger and older than 65 years *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016 Dec; 36(6): 450–458.
184. Laccourreye L, Garcia D, Ménard M, Brasnu D, Laccourreye O, Holsinger FC. Horizontal supraglottic partial laryngectomy for selected squamous carcinoma of the vallecula. *Head Neck.* 2008 Jun;30(6):756-64. doi: 10.1002/hed.20780.
185. Chevalier D, Laccourreye O, Brasnu D, Laccourreye H, Piquet JJ. Cricohyoidoepiglottopexy for glottis carcinoma with fixation or impaired motion of the true vocal cord: 5-year oncologic results with 112 patients. *Ann Otol Rhino Laryngol.* 1997;106:364-9
186. Bussi M, Riontino E, Carderelli R, Luce FL, Juliani E, Staffieri A. Cricohyoidoepiglottopexy: deglutition i 44 cases. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2000;20(6):442-447
187. Leone CA, Capasso P, Topazio D, Russo G. Supracricoid laryngectomy for recurrent laryngeal cancer after chemoradiotherapy:a sistematic review and meta-analysis. *Acta Otorhinolaringol Ital* 2016;36(6):439-449.
188. Bron LP, Soldati D, Monod ML, Mégevand C, Brossard E, et al. Horizontal partial laryngectomy for supraglottic squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005 Apr;262(4):302-6.
189. Crampette L, Garrel R, Gardiner Q, Maurice N, Mondain M, et al. Modified subtotal laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy – long term results in 81patients. *Head Neck.*1999;21:95-103.
190. Laccourreye O, Muscatello L, Laccourreye L, Naudo P, Brasnu D, et al. Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy for "early" glottic carcinoma classified as T1-T2N0 invading the anterior commissure. *Am J Otolaryngol.* 1997;18(6):385-90.

191. Pastore A, Stomeo F, Bianchini C, Ciorba A, Savini S, et al. Supracricoid partial laryngectomy: oncological and functional results. *J BUON*. 2015;20(3):879-85.
192. Nakatsuka T, Harii K, Ueda K, Ebihara S, Asai M, et al. Preservation of the larynx after resection of a carcinoma of the posterior wall of the hypopharynx: versatility of a free flap patch graft. *Head Neck*. 1997;19(2):137-42.
193. Andrade RP, Kowalski LP, Vieira LJ, Santos C. Survival and functional results of Pearson's near-total laryngectomy for larynx and pyriform sinus carcinoma. *Head & Neck* 1999;22(1):12-16.
194. Bernaldez R, Garcia-Pallares M, Morera E, Lassalleta I, Del Palacio A, Gavilan J. Oncologic and functional results of near total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128(5):700-705.
195. Sessions DG, Lenox J, Spector GJ, Newland D, Simpson J, et al. Management of T3N0M0 glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope*. 2002;112:1281-8.
196. Jović R, Majdevac Ž. Maligni tumori orofarinksa. *Med.pregl.* 1994; 9-10:299-304.
197. Delides A, Maniadakis M, Stathopoulos E. Probabilities of identifying a micrometastasis in a cervical lymph node from laryngeal cancer. A stereometric approach. *Anticancer Res*. 2013;33(8):3213-6.
198. Xu Y, Fei M, Wang J, Zheng L, Chen Y, et al. Clinical significance of micrometastases in lymph nodes from laryngeal squamous cell carcinoma. *Am J Otolaryngol*. 2012;33(4):402-7.
199. Jović R, Korolija D, Čanji Karol, Kravić Ljiljana. The importance of selective neck dissection for therapy and prognosis of N0 laryngeal carcinoma. *Arch Oncology* 1996;4(2):95-8.
200. Pezier TF, Nixon IJ, Joshi A, Pang L, Guerrero-Urbano T, et al. Pre-operative tracheostomy does not impact on stomal recurrence and overall survival in patients undergoing primary laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(5):1729-35.
201. Rodrigues-Cuevas S, Labastida S, Gonzales D, Briseno N, Cortes H. Partial laryngectomy as salvage surgery for radiation failures in T1-T2 laryngeal cancer. *Head Neck* 1998;20:630-633.
202. Misono S, Marmor S, Yueh B, Virnig BA. Treatment and Survival in 10,429 Patients With Localized Laryngeal Cancer: A Population-Based Analysis. *Cancer* 2014;120(12):1810-1817.

203. Prades JM, Simon PG, Timoshenko AP, et al. Extended and standard supraglottic laryngectomies: A review of 110 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005;262:947–952.
204. Nakayama M, Okamoto M, Miyamoto S, Takeda M, Yokobori S, et al. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidoepiglottomy or cricohyoido-epexy: experience on 32 patients. *Auris Nasus Larynx.* 2008 Mar;35(1):77-82.
205. Roux M, Dassonville O, Ettaiche M, Chamorey E, Poissonnet G, et al. Primary total laryngectomy and pharyngolaryngectomy in T4 pharyngolaryngeal cancers: Oncologic and functional results and prognostic factors. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016;S1879-7296(16)30216-2.
206. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchi A, Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg.* 1994;168:494–498.
207. Sandulache VC, Vandelaar LJ, Skinner HD, Cata J, Hutcheson K, et al. Salvage Total Laryngectomy Following External Beam Radiation Therapy: A 20 Year Experience. *Head Neck.* 2016;38(1):E1962–E1968.
208. Batalla FN, Caminero Cueva MJ, González BS, Llorente Pendás JL, Gil CG, Llamas AL, et al. Voice quality after endoscopic laser surgery and radiotherapy for early glottic cancer: objective measurements emphasizing the Voice Handicap Index. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265(5):543–548.
209. Peretti G, Piazza C, Balzanelli C, Cantarella G, Nicolai P. Vocal outcome after endoscopic chordectomies for Tis and T1 glottic carcinomas. *Ann Oto Rhino Laryngol* 2003;112:174-9
210. Policarpo M, Aluffi P, Brovelli F, Borello G, Pia F. Oncological and functional results of CO<sub>2</sub> laser cordectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2004;24(5):267-74.
211. Thurnher D, Erovic BM, Frommlet F, Brannath W, Ehrenberger K, et al. Challenging a dogma-Surgery yields superior long-term results for T1a squamous cell carcinoma of the glottis larynx compared to radiotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:692-8.
212. Tamura E, Kitahara S, Ogura M, Kohono N. Voice quality after lasersurgery or radiotherapy for T1a glottis carcinoma. *Laryngoscope.* 2003;113:910-4.
213. Wedman J, Heimdal JH, Elstad I, Olofsson J. Voice results in patients with T1a glottic cancer treated by radiotherapy or endoscopic measures. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2002;259:547-50

214. Verdonck-De Leeuw M, Keus RB, Hilgers FJM, Koopmans-van Beinum FJ, Graven AJ et al. Consequences of voice impairment in daily life for patients following radiotherapy for early glottis cancer: voice quality, vocal function, and vocal performance. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1999;44:1071-8.
215. Topaloglu I, Salturk Z, Atar Y, Berkiten G, Buyukkocx O, Cxakır O. Evaluation of Voice Quality after Supraglottic Laryngectomy. *Otolaryngology Head Neck Surg* 2014;151(6):1003-1007.
216. Roh JL, Kim DH, Park CI. Voice, swallowing and quality of life in patients after transoral laser surgery for supraglottic carcinoma. *J Surg Oncol.* 2008;98:184-189.
217. Peretti G, Piazza C, Cattaneo A, et al. Comparison of functional outcomes after endoscopic versus open-neck supraglottic laryngectomies. *Ann Otol Rhinol and Laryngol.* 2006;115:827-832.
218. Vigili MG, Colacci AC, Magrini M, et al. Quality of life after conservative laryngeal surgery: a multidimensional method of evaluation. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2002; 259:11-16.
219. Kim CH, Lim CZ, Kim K, Kim YH, Choi SH, et al. Vocal analysis after vertical partial laryngectomy. *Yonsei Med J* 2003;44(6):1034-9.
220. Kandogan T, Sanal A. Quality of life, functional outcome, and voice handicap index in partial laryngectomy patients for early glottic cancer. *BMC Ear Nose Throat Disord.* 2005;5-3 doi: 10.1186/1472-6815-5-3.
221. Leszczyńska M, Wierzbicka M, Tokarski M, Szyfter W. Attempt to improve functional outcomes in supracricoid laryngectomy in T2b and T3 glottic cancers. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(10): 2925–2931.
222. Makieff M, Giovanni A, Guerrier B. Laryngostroboscopic evaluation after supracricoid partial laryngectomy. *J Voice* 2007;21(4):508-15.
223. Makieff M, Vengoni D, Mercante G, Crampette L, Guerrier B. Supracricoid partial laryngectomies after failure of radiation therapy. *Laryngoscope* 2005;115:353-7.
224. Schneider A, Guidicelli M, Stockli SJ: Quality of life after treatment of laryngeal carcinoma: surgery versus radiotherapy. *Schweiz Med Wochenschr Suppl* 2000;116:31S-34S
225. Stoeckli SJ, Guidicelli M, Schneider A, Huber A, Schmid S: Quality of life after treatment for early laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258(2):96-9.



226. Dejonckere PH, Bradley P, Clemente P, Cornut G, Crevier-Buchman L, Friedrich G et al. A basic protocol for functional assesment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assesment techniques. Guedeline elaborated by the Committee on phoniatrics of the European Laryngological Society (ELS). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:77-82.
227. Bilewicz R, Burduk PK, Kopczyhiski A, Wierzchowska M. The surgery voice rehabilitation after total laryngectomy with the Provox system. *Otolaryngol Pol*2007;61(3):265-70.
228. Bindewald J, Herrmann E, Dietz A, Wulke C, Meister E, et al. Lebensqualität und Sprachverständlichkeit bei Patienten mit Kehlkopfkarcinom - Relevanz des "Zufriedenheitsparadoxes". [Quality of life and voice intelligibility in laryngeal cancer patients - relevance of the "satisfaction paradox"]. *Laryngorhinootologie*. 2007;86(6):426–430. doi: 10.1055/s-2007-966167. (Ger).
229. Gaziano JE. Evaluation and management of oropharyngeal Dysphagia in head and neck cancer. *Cancer Control*. 2002;9(5):400–409.
230. Miller RM, Groher ME. Speech-language pathology and dysphagia: a brief historical perspective. *Dysphagia*. 1993;8(3):180–184.
231. Denaro N, Merlano MC, Russi EG. Dysphagia in Head and Neck Cancer Patients: Pretreatment Evaluation, Predictive Factors, and Assessment during Radio-Chemotherapy, Recommendations. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2013;6(3):117–126.
232. Logemann JA, Larsen K. Oropharyngeal dysphagia: pathophysiology and diagnosis for the anniversary issue of Diseases of the Esophagus. *Dis Esophagus*. 2012;25(4):299–304.
233. Chen AY, Frankowski R, Bishop-Leone J, et al. The development and validation of a dysphagia-specific quality-of-life questionnaire for patients with head and neck cancer: the M.D. Anderson dysphagia inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(7):870–876.
234. Oda C, Yamamoto T, Fukumoto Y, Nakayama K, Sato M, Murata M. Validation of the Japanese translation of the Dysphagia Handicap Index. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:193–198.

235. McHorney CA, Robbins J, Lomax K, et al. The SWAL-QOL and SWAL-CARE outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: III. Documentation of reliability and validity. *Dysphagia*. 2002;17(2):97–114.
236. Lorenz KJ, Kohnle R, Maier H. A modified false vocal fold flap for functional reconstruction after frontolateral partial laryngectomy: a comparison with conventional open resection and laser cordectomy. *GMS Interdisciplinary Plastic and Reconstructive Surgery DGPW* 2013;2:1-10.
237. Granell J, Garrido L, Millas T, Gutierrez-Fonseca R. Management of Oropharyngeal Dysphagia in Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer. *Int J Otolaryngol*. 2012;2012:157630.
238. Kreuzer SH, Schima W, Schober E, et al. Complications after laryngeal surgery: videofluoroscopic evaluation of 120 patients. *Clin Radiol*. 2000;55:775–781.
239. Pauloski B. Rehabilitation of Dysphagia Following Head and Neck Cancer. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008;19(4):889–928.
240. Simonelli M, Ruoppolo G, de Vincentiis M, Di Mario M, Calcagno P, et al. Swallowing ability and chronic aspiration after supracricoid partial laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142(6):873–878.
241. Nakayama M, Okamoto M, Hayakawa K, Ishiyama H, Kotani S et al. Clinical outcome of supracricoid laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy: radiation failure versus previously untreated patients. *Auris Nasus Larynx*. 2013;40(2):207–210.
242. Szyfter W, Leszczyńska M, Wierzbicka M. Outcome after supracricoid laryngectomies in the material of ENT Department, Poznan University of Medical Sciences. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(6):879–883.
243. Genden EM, Ferlito A, Silver CE, et al. Evolution of the management of laryngeal cancer. *Oral Oncol*. 2007;43(5):431–9.
244. Francis DO, Weymuller EA Jr, Parvathaneni U, Merati AL, Yueh B. Dysphagia, stricture, and pneumonia in head and neck cancer patients: does treatment modality matter? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010;119(6):391-7.
245. Hutcheson KA, Lewin JS. Functional Outcomes after Chemoradiotherapy of Laryngeal and Pharyngeal Cancers *Curr Oncol Rep*. 2012 Apr; 14(2): 158–165.
246. Iro H, Waldfahrer F, Altendorf-Hofmann A, Weidenbecher M, Sauer R, Steiner W. Transoral laser surgery of supraglottic cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 198;124:1245-50.

247. Johansen LV, Overgaard J. Supraglottic carcinoma: Pattern of failure and salvage treatment after curatively intended radiotherapy in 410 consecutive patients. *Int Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:948-58.
248. Sykes AJ, Slevin NJ, Gupta NK, Brewster AE. 331 cases of clinically node-negative supraglottic carcinoma of the larynx: a study of a modest size fixed field radiotherapy approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:1109-15.

Прилог А.

PROTOKOL I

1	Ime						
2	Prezime						
3	Pol	m	ž				
4	Starost						
5	Godina operacije						
6	Operacija						
7	Stručna sprema	Niža	Srednja	Viša	Visoka		
8	Pušač	Da	Ne	Bivši			
9	Količina cigar./dan						
10	Godine pušenja						
11	Alkohol	Da	Ne				
12	Promukao	Da	Ne				
13	Otežano gutanje	Da	Ne				
14	Otežano disanje	Da	Ne				
15	Čvor na vratu	Da	Ne				
16	Preop. Traheotom.	Da	Ne				
17	T	Tis	T1 a ili b	T2	T3	T4	
18	N	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3
19	G	G1	G2	G3			
20	R	R0	R1				
21	Stadijum	I	II	III	IVa	IVb	
22	Prim. Lokaliz. Ca	supraglotis	glotis	subglotis			
23	Lokalizacija Ca						
24	Disekcija vrata	DSC	DMC	DRC			
25	DSC	sin	dex	Bil			
26	DMC sin	DMC I	DMC II	DMC III			
27	DMC dex	DMC I	DMC II	DMC III			
28	DRC	sin	Dex				
29	Broj pozitivnih l.č.						
30	Ekstrakspularno š.	da	ne				
31	Perivask/perin. inf.	da	ne				
32	TCT indikovana	da	ne				
33	TCT kompletirana	da	ne				
34	Hemo indikovana	da	ne				
35	Hemo kompletir.	da	ne				
36	Recidiv	da	ne				
37	Mesto recidiv	lokal	regional	Lokoreg.	udaljen	Reg+udalj	Lok+udalj
38	Vreme do recidiva						
39	Terapija recidiva						
40	Ishod	živi	Umrli				
41	Vreme praćenja						

Прилог Б.

PROTOKOL II

Ime		
Prezime		
Pol	m	ž
Godine		
Operacija		
Preoperativna analiza glasa	Ocena ispitanik (1,2,3,4,5)	
	Ocena ispitivač (1,2,3,4,5)	
	MPT „A“	
	F0	
	Jitter	
	Shimmer	
	HNR	
Analiza glasa nakon rehabilitacije	Ocena ispitanik (1,2,3,4,5)	
	Ocena ispitivač (1,2,3,4,5)	
	MPT „A“	
	F0	
	Jitter	
	Shimmer	
	HNR	
VHI G		
VHI P		
VHI F		
VHI E		
Postoperat. gutanje	Ocena (1,2,3,4,5)	
Tegobe	Otežano gutanje	Čvrste hrane
		Tečnosti
	Kašalj	
	Osećaj stranog tela	
DHI G		
DHI P		
DHI F		
DHI E		

Прилог В.

## Voice Handicap Index – VHI

Molimo Vas da pažljivo pročitate sledeće izjave i ocenite njihovu učestalost u vašem životu. Koristite sledeće ocene: 0 – nikada, 1 – skoro nikad, 2 – ponekad, 3 – skoro uvek, 4 – uvek.

Ime i prezime \_\_\_\_\_

		nikad	skoro nikad	ponekad	skoro uvek	uvek
F1	Ljudi me slabo čuju kada govorim					
P2	Ostajem bez vazduha kada govorim					
F3	Ljudi me teško razumeju u buci					
P4	Zvuk mog glasa varira u toku dana					
F5	Članovi porodice me teško čuju kada ih dozivam u kući					
F6	Telefon koristim ređe nego što bih želeo/la					
E7	Napet/a sam kada govorim sa drugima					
F8	Izbegavam grupe ljudi zbog svog glasa					
E9	Ljudima je moj glas iritantan					
P10	Često me pitaju šta nije u redu sa mojim glasom					
F11	Pričam sa prijateljima, komšijama i rodbinom ređe zbog svog glasa					
F12	Često mi traže da ponavljam rečeno u razgovoru					
P13	Glas mi zvuči napeto i suvo					
P14	Osećam da se moram napeti da govorim					
E15	Drugi ne razumeju moj problem sa glasom					
F16	Moje glasovne teškoće ograničavaju moj privatni i socijalni život					
P17	Čistoća mog glasa je nepredvidiva					
P18	Pokušavam da menjam svoj glas da zvučim drugačije					
F19	Osećam se izostavljenim iz					

	razgovora zbog svog glasa					
P20	Govorim uz puno napora					
P21	Glas mi zvuči gore uveče					
F22	Problem sa glasom mi utiče na smanjenje primanja					
E23	Prioblem sa glasom me uznemirava					
E24	Manje izlazim zbog problema sa glasom					
E25	Moj glas me čini hendikepiranim					
P26	Glas me izdaje u sred razgovora					
E27	Smeta mi kada mi traže da ponovim rečeno					
E28	Osramoćen/a sam kada moram ponavljati šta sam rekao/la					
E29	Moj glas čini da se osećam nesposobnim					
E30	Stidim se svog problema sa glasom					

**Hvala Vam na popunjavanju upitnika**

G skor \_\_\_\_\_

P skor \_\_\_\_\_

E skor \_\_\_\_\_

F skor \_\_\_\_\_

Прилог Г.

## Dysphagia Handicap Index (DHI)

Molimo Vas da pažljivo pročitate sledeće izjave i ocenite njihovu učestalost u vašem životu.

Koristite sledeće ocene od 1 do 7 za težinu problema.

Oцена 1 je normalno stanje, a ocena 7 su najizraženiji problemi.

Ime i prezime \_\_\_\_\_

		Normalno	Blag problem	Umeren problem			Izražen problem	
		1	2	3	4	5	6	7
1F	Izbegavam neku hranu zbog problema sa gutanjem							
2F	Promenio sam način gutanja da bih se lakše hranio.							
1E	Neprijatno mi je da se hranim na javnom mestu							
3F	Potrebno mi je više vremena za obedovanje nego ranije							
4F	Jedem manje obroke zbog problema sa gutanjem							
6P	Moram progutati još jednom da bi hrana krenula ka želudcu							
2E	Osećam se depresivno jer ne mogu da jedem šta želim							
3E	Ne uživam u jelu kao ranije							



5F	Izbegavam druženje zbog problema sa gutanjem							
6F	Izbegavam obedovanje zbog problema sa gutanjem							
7F	Jedem manje zbog problema sa gutanjem							
4E	Nervozan sam zbog problema sa gutanjem							
5E	Osećam se hendikepiranim zbog problema sa gutanjem							
6E	Besan sam na sebe zbog problema sa gutanjem							
7P	Dobijem napad kašlja i gušenja kad uzimam lekove							
7E	Bojim se da ću se ugušiti i prestati sa disanjem zbog problema sa gutanjem							
8F	Moram da se hranim na drugačiji način (npr. sonda) zbog problema sa gutanjem							
9F	Promenio sam dijetu zbog problema sa gutanjem							
8P	Imam čudne osećaje stezanja kada gutam							
9P	Iskašljavam hranu nakon gutanja							

Ukupno \_\_\_\_\_

P (Fizički) \_\_\_\_\_

F (Funkcionalno) \_\_\_\_\_

E (Emocionalno) \_\_\_\_\_

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b><i>I. Аутор</i></b>
Име и презиме: <i>Југослав А. Гашић</i>
Датум и место рођења: <i>13.12.1977. год., Скопље</i>
Садашње запослење: <i>Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица</i>
<b><i>II. Докторска дисертација</i></b>
Наслов: <b>„Онколошки и функционални резултати лечења карцинома ларинкса“</b>
Број страница: 324
Број слика: 18
Број библиографских података: 248
Установа и место где је рад израђен: <i>Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица</i>
Научна област (УДК): <i>Медицинске науке</i>
Ментор: <i>Проф. др Рајко Јовић</i>
<b><i>III. Оцена и одбрана</i></b>
Датум пријаве теме: <i>19.01.2015.</i>
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: <i>15-2/62 04.03.2015.</i>
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: <i>Проф. др Вукашин Андрић - председник</i> <i>Проф. др Рајко Јовић - ментор, члан</i> <i>Проф. др Војко Ђукић, члан</i>
Комисија за оцену докторске дисертације: <i>Проф. др Вукашин Андрић - председник</i> <i>Проф. др Рајко Јовић - ментор, члан</i> <i>Проф. др Рада Трајковић - члан</i>
Комисија за одбрану докторске дисертације: <i>Проф. др Вукашин Андрић – председник</i> <i>Проф. др Рајко Јовић – ментор, члан</i> <i>Проф. др Рада Трајковић, члан</i>
Датум одбране дисертације:

Прилог 1.

# Изјава о ауторству

Потписани-а ЈУГОСЛАВ А. ГАШИЋ

број индекса \_\_\_\_\_

**Изјављујем**

да је докторска дисертација под насловом

**„ОНКОЛОШКИ И ФУНКЦИОНАЛНИ РЕЗУЛТАТИ ЛЕЧЕЊА КАРЦИНОМА ЛАРИНКСА“**

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

**Потпис докторанда**

\_\_\_\_\_

У Косовској Митровици, \_\_\_\_\_

Прилог 2.

# Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора ЈУГОСЛАВ А. ГАШИЋ

Број индекса

Студијски програм Докторске студије медицинских наука

Наслов рада **„ОНКОЛОШКИ И ФУНКЦИОНАЛНИ РЕЗУЛТАТИ ЛЕЧЕЊА КАРЦИНОМА ЛАРИНКСА“**

Ментор Проф. др Рајко Јовић

Потписани/а Југослав А. Гашић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.

**Потпис докторанда**

---

У Косовској Митровици, \_\_\_\_\_

Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**„ОНКОЛОШКИ И ФУНКЦИОНАЛНИ РЕЗУЛТАТИ ЛЕЧЕЊА КАРЦИНОМА ЛАРИНКСА“**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. **Ауторство – некомерцијално – без прераде**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

---

У Косовској Митровици, \_\_\_\_\_

1. Ауторство - Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.