

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Zvonimir Bosnić

**EPIDEMIOLOŠKE I KLINIČKE
ZNAČAJKE I LIJEČENJE KARCINOMA
GRKLJANA U OPĆOJ BOLNICI
“DR. JOSIP BENČEVIĆ“
U SLAVONSKOM BRODU**

Diplomski rad

Osijek, 2016.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Zvonimir Bosnić

**EPIDEMIOLOŠKE I KLINIČKE
ZNAČAJKE I LIJEČENJE KARCINOMA
GRKLJANA U OPĆOJ BOLNICI
“DR. JOSIP BENČEVIĆ“
U SLAVONSKOM BRODU**

Diplomski rad

Osijek, 2016.

Rad je ostvaren u: Općoj bolnici „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod

Mentor rada: doc. dr. sc. Ana Đanić Hadžibegović, dr. med., specijalist otorinolaringolog

Rad ima 37 listova, 7 tablica i 10 slika.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA	II
1. UVOD	1
1.1. Anatomija grkljana	1
1.2. Epidemiologija karcinoma grkljana	2
1.3. Etiologija karcinoma grkljana	4
1.4. Dijagnostička obrada karcinoma grkljana	4
1.5. Klinička podjela karcinoma grkljana	5
1.6. Histopatologija karcinoma grkljana	7
1.7. Histološki gradus karcinoma grkljana	8
1.8. Modaliteti liječenja	9
2. HIPOTEZA	10
3. CILJ RADA	11
4. ISPITANICI I METODE	12
4.1. Ustroj studije	12
4.2. Ispitanici	12
4.3. Metode	12
4.4. Statističke metode	12
5. REZULTATI	14
6. RASPRAVA	27
7. ZAKLJUČAK	30
8. SAŽETAK	31
9. SUMMARY	32
10. LITERATURA	33
11. ŽIVOTOPIS	36

POPIS KRATICA

AJCC	Američko društvo za rak (eng. American Joint Committe on Cancer)
CT.....	kompjuterizirana tomografija
HPV.....	Humani papiloma virus
HZJZ.....	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
IKRT.....	radioterapija s indukcijskom kemoterapijom
KKRT.....	konkomitantna kemoradioterapija
KT.....	kemoterapija
LPR.....	laringofaringealni refluks
LPS.....	Strategija očuvanja grkljana
RT.....	radioterapija
TNM.....	klasifikacija proširenosti karcinoma
UZV.....	ultrazvuk

1. UVOD

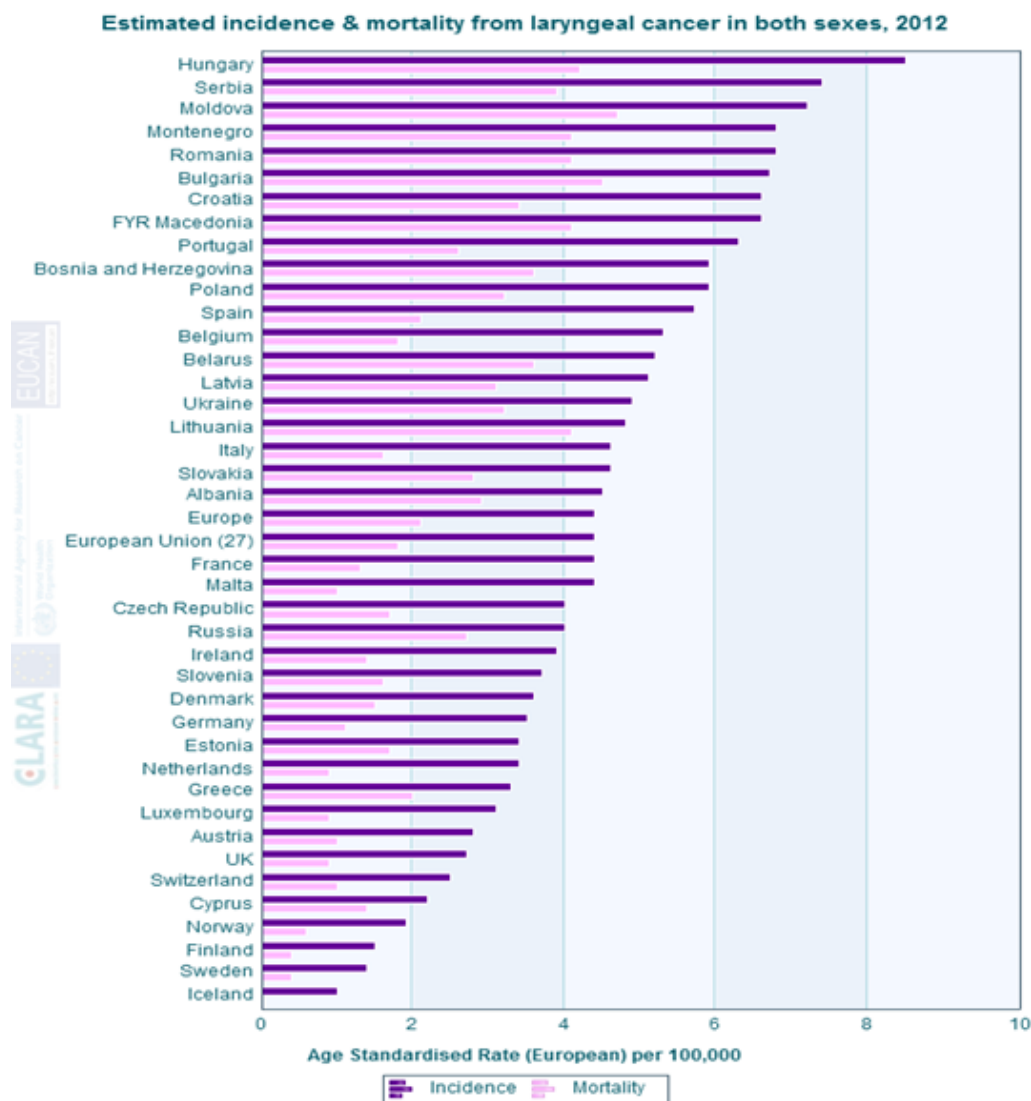
1.1. Anatomija grkljana

Grkljan, lat. Larynx, dio je dišnog sustava koji povezuje ždrijelo i dušnik. Nalazi se u gornjem prednjem dijelu vrata u razini od trećeg do šestog vratnog kralješka (1). Anatomski razlikujemo 3 dijela: supraglotis, glotis i subglotis (1, 2, 3). Supraglotis uključuje vrh epiglotisa, njegovu laringealnu stranu, ariepiglotske nabore, aritenoide, ventrikularne nabore i ventrikule. Glotis se sastoji od vokalnih nabora, prednje i stražnje komisure. Njegovu donju granicu čini horizontalna ravnina smještena 1 cm ispod apeksa Morgagnijeva sinusa (1, 3). Subglotis označava regiju smještenu od donje granice glotisa do donjeg ruba krikoidne hrskavice (1).

Na njemu razlikujemo preepiglottički prostor smješten u sredini ispred epiglotisa, a omeđen hipoepiglottičkim ligamentom usmjerenim od epiglotisa na jezičnu kost. Postranično je omeđen mišićnim nitima koje se šire od jezične kosti na postranične rubove epiglotisa. Paraglotički prostor označava prostor smješten između štitne hrskavice smještene anterolateralno, konusa elastikusa intermedijalno te ventrikula sa kvadriangularnom membranom medijalno (1). Grkljan je duž čitave površine pokriven sluznicom. Ona je nastavak sluznice koja pokriva ždrijelo, te se nastavlja na sluznicu koja pokriva dušnik. Labavije je pričvršćena uz stijenke, dok je na laringealnoj plohi epiglotisa čvrsto srasla za podlogu (1, 3). Obzirom na limfnu drenažu, grkljan je podijeljen glasnicama na dva dijela. Limfne žile supraglotičkog dijela dreniraju se u preepiglottičke i gornje duboke cervikalne čvorove. Limfne žile subglotičkog dijela dreniraju se u prelaringealne i pretrahealne čvorove, nastavljajući se u duboke cervikalne čvorove. U glotičkom dijelu gotovo nema limfnih žilica, zbog čega maligni tumori tog područja rjeđe metastaziraju i sporije se šire (3).

1.2. Epidemiologija karcinoma grkljana

Planocelularni karcinom glave i vrata šesti je po učestalosti među svim karcinomima, a čini 6 % svih karcinoma (4, 5). Zloćudni tumor grkljana čini 25 % svih zloćudnih tumora glave i vrata te se nalazi na drugom mjestu po učestalosti među zloćudnim tumorima glave i vrata (6). Većina zloćudnih tumora grkljana su planocelularni karcinomi. Rijetko se javljaju cilindromi, adenokarcinomi i hondrosarkomi (3). Planocelularni karcinom grkljana predstavlja veliki javnozdravstveni problem što pokazuju podaci Registra za tumore Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ). U 2010. od karcinoma grkljana oboljelo je 347 osoba, 320 muškarca i 27 žena. Učestalost karcinoma grkljana u 2010. u Hrvatskoj iznosila je 7,9 novooboljelih na 100 000 stanovnika, 15 za muškarce i 1,2 za žene (7). U Europskoj uniji je prema izračunu EUCAN-a učestalost karcinoma grkljana iznosila 4,4 novooboljela na 100 000 stanovnika. Hrvatska se na nalazi na sedmom mjestu među europskim zemljama (slika 1.2) (8). Broj novooboljelih od karcinoma grkljana bilježi lagani pad, ali se povećao broj novoboljelih među mlađim bolesnicima zbog infekcije humanim papiloma virusom (HPV) (8). Ukupno 5-godišnje preživljenje bolesnika iznosi oko 65 % za sve stadije proširenosti bolesti (9, 10). Prema izračunu EUCAN-a u 2012. za Hrvatsku, mortalitet od karcinoma grkljana iznosio je 3,4 (7,2 muškarci, 0,5 žene) (8). Ukupna incidencija, kao i udio pojedinih lokalizacija u ukupnom broju slučajeva, razlikuju se u različitim dijelovima svijeta, ali i u različitim dijelovima pojedinih zemalja, najčešće ovisno o rasprostranjenosti štetnih navika.



Slika 1.2. Procjena učestalosti i smrtnosti od karcinoma grkljana u Europi 2012.

S obzirom na dob, karcinom grkljana najčešće se javlja u šestom i sedmom desetljeću, dok je svega 1 % karcinoma grkljana opisano u osoba mlađih od 30 godina (7, 10). Muškarci češće oboljevaju od žena, zbog češće konzumacije većih količina cigareta i alkoholnih pića. Kada su u pitanju žene, udio oboljelih od planocelularnog karcinoma glave i vrata različit je u različitim dijelovima svijeta, a broj novoboljelih raste zbog porasta broja pušača među ženama (9, 10).

1.3. Etiologija karcinoma grkljana

Etiologija zloćudnog karcinoma grkljana je složena. Brojni rizični čimbenici pridonose razvoju karcinoma, a najznačajniji među njima su: konzumacija cigareta, konzumacija alkohola, HPV infekcija, ionizacijsko zračenje, termičko oštećenje sluznice, laringofaringealni refluks (LPR), hrana siromašna voćem i povrćem, profesionalna izloženost azbestu i kemikalijama u industriji za preradu guma (11-17). Združeno djelovanje alkohola i cigareta višestruko povećava rizik za nastanak karcinoma grkljana (5).

Pušači koji ne konzumiraju alkohol imaju visoki rizik za oboljenje od karcinoma grkljana jednako kao i redoviti konzumenti alkoholnih pića koji ne konzumiraju cigarete (5). Relativni rizik za nastanak planocelularnog karcinoma glave i vrata nakon prestanka pušenja pada, no i dalje ostaje viši za razliku od ljudi koji nikada nisu konzumirali cigarete. Prema nekim istraživanjima alkohol ima veću ulogu u nastanku karcinoma supraglotisa u odnosu na karcinome glotisa i suglotisa (18). Do danas je utvđeno da se u duhanskom dimu nalazi oko 2500 različitih molekula od koji se 300 smatra potencijalnim karcinogenima, a najvažniji među njima su: policiklički aromatski ugljikohidrati, nitrozamini, emitirajući polonij (^{210}Po), metali u tragovima, ugljični monoksid i fenoli (19). Učinak alkohola na nastanak karcinoma grkljana pripisuje se pojačanoj apsorpciji karcinogena kroz kronično upaljenu, hiperemičnu sluznicu, kao i većoj topljivosti karcinogena u alkoholu u usporedbi sa slinom (20). Acetaldehid je metabolit alkohola prepoznat kao promotor nastanka tumora. Konzumacija alkohola posredno dovodi do prehrambenih deficita, narušava funkciju imunološkog sustava što u konačnici dovodi do povećane osjetljivost na karcinogene (19). Povećan rizik na nastanak planocelularnog karcinoma nastaje i kod kronične iritacije sluznice, a može nastati i kao posljedica drugih kemijskih iritansa iz okoline (21). Humani papiloma virus (HPV) tip 16 povezuje se s nastankom planocelularnog karcinoma larinksa, iako njegova uloga u karcinogenezi nije u potpunosti razjašnjena. Dokazana je prisutnost HPV infekcije u 85 % laringealnih karcinoma (22, 23).

1.4. Dijagnostička obrada karcinoma grkljana

Sumnja na karcinom grkljana postavlja se na osnovu anamnestičkih podataka i osnovnog otorinolaringološkog pregleda s endoskopijom. Pregledom se određuje vjerojatna

ishodišna lokalizacija tumora i vidljive granice širenja tumora po sluznici. Za precizno određivanje lokalizacije i proširenosti tumorske promjene, potreba je direktna laringoskopija i mikrolaringoskopija. Tijekom direktoskopije uzima se probatorna incizija patološke promjene te se materijal šalje na patohistološku analizu kojom se postavlja dijagnoza. Kada je postavljena dijagnoza, a prije nego se odluči o načinu liječenja, neophodna je procjena uznapređovalosti bolesti koja se određuje dodatnim dijagnostičkim postupcima, najčešće ultrazvukom (UZV) vrata s aspiracijskom punkcijom i citološkom analizom materijala te kompjuteriziranom tomografijom (CT) glave i vrata (24).

1.5. Klinička podjela karcinoma grkljana

Nakon učinjene dijagnostičke obrade bolest se klasificira prema TNM klasifikaciji Međunarodne unije za borbu protiv raka (franc. Union Internationale Contre le Cancer, UICC) (25). Određuje se veličina primarnog tumora (T), proširenost karcinomskih stanica u regionalne limfne čvorove (N) i udaljene metastaze (M). Za određivanje stadija koristi se klasifikacija Američkog društva za rak (eng. American Joint Commite on Cancer, AJCC) (26).

Primarni tumor (T)

- TX Primarni tumor se ne može odrediti
- T0 Nema znakova primarnog tumora
- Tis Carcinoma in situ

Supraglotis

- T1 Tumor ograničen na područje supraglotisa uz urednu pokretljivost glasnica
- T2 Tumor zahvaća više od jednog područja supraglotisa ili glotisa uz urednu pokretljivost glasnica
- T3 Tumor ograničen na područje grkljana sa fiksacijom glasnice i/ili se širi na postkrikoidno područje, medijalni zid piriformnog sinusa ili preepiglotički prostor
- T4 Tumor se širi kroz tireoidnu hrskavicu i/ili na druga tkiva oko grkljana , npr. orofarinks, meka tkiva vrata

Glottis

- T1 Tumor ograničen na glasnicu (e), može se širiti na prednju ili stražnju komisuru s normalnom pokretljivošću
- T1a Tumor ograničen na jednu glasnicu
- T1b Tumor zahvaća obje glasnice
- T2 Tumor se širi na supraglotis i/ili glottis, s normalnom ili poremećenom pokretljivošću glasnica
- T3 Tumor ograničen na grkljan s fiksacijom jedne ili obje glasnice
- T4 Tumor se širi kroz tireoidnu hrskavicu i/ili na druga tkiva oko grkljana, npr. orofarinks, meka tkiva vrata

Subglottis

- T1 Tumor ograničen na subglotičnu regiju
- T2 Tumor se širi na jednu ili obje glasnice s normalnom ili poremećenom pokretljivošću
- T3 Tumor je ograničen na grkljan s fiksacijom jedne ili obje glasnice
- T4 Tumor se širi kroz štitnu hrskavicu i/ili na druga tkiva oko grkljana, npr. orofarinks, meka tkiva vrata

Regionalni limfni čvorovi

- NX Regionalni limfni čvorovi se ne mogu odrediti
- N0 Nema znakova zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova
- N1 Metastaza je u jednom ipsilateralnom limfnom čvoru, do 3 cm veličine
- N2 Metastaza je u jednom ipsilateralnom limfnom čvoru većem od 3 cm, a manjim od 6 cm u najvećem promjeru, ili u multiplim ipsilateralnim limfnim čvorovima ne većim od 6 cm u najvećem promjeru, ili bilateralno ili u kontralateralnom limfnom čvoru ne većem od 6 cm u najvećem promjeru
- N2a Metastaza je u jednom ipsilateralnom čvoru većem od 3 cm, ali ne većim od 6 cm u najvećem promjeru
- N2b Metastaze su u više ipsilateralnih čvorova, ne većih od 6 cm u najvećem promjeru
- N2c Metastaze su bilateralne ili kontralateralne, ne većih promjera od 6 cm
- N3 Metastaze su u limfnom čvoru većeg promjera od 6 cm

Tablica 1.5. Stadiji bolesti u predterapijskom stanju

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IV	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Svaki T	N2	M0
	Svaki T	N3	M0
	Svaki T	Svaki N	M0

1.6. Histopatologija karcinoma grkljana

Planocelularni karcinom je najčešći histološki tip karcinom grkljana i čini oko 90 % svih karcinoma grkljana, uključujući karcinom in situ i verukozni karcinom. Manje od 10 % čine anaplastični karcinom malih stanica, adenokarcinom, adenoid cistični karcinom, mukoepidermoidni karcinom, melanom i druge nekeratinizirajuće neoplazme (27).

Razlikujemo dva tipa karcinoma grkljana, invazivni karcinom i karcinom in situ. Karcinom in situ počinje u bazalnom sloju višeslojnog pločastog epitela. Karakteriziraju ga stanična atipija s povećanim hiperkromatskim jezgrama, atipične mitoze, nezrela keratinizacija i akantoza intrapapilarnih produžetaka epitela. Karakteristična je i proliferacija stanice prema površinskim slojevima, ali i u okolinu žarišta. Bitna značajka karcinoma in situ je što bazalna membrana ostaje intaktna (27). Za razliku od karcinoma in situ, invazivni karcinom probija bazalnu membranu.

Planocelularni karcinom nastaje od površinskog višeslojnog epitela glasnice ili epiglotisa. Zbog hiperplazije bazalnog sloja, povećana je debljina zahvaćenog epitela. Osim toga, stanice u površinskom epitelu pokazuju stvaranje keratohijalnih granula.

S obzirom na keratinizaciju, dva su tipa keratinizacije koji se pojavljuju: ortokeratoza i parakeratoza (27). Kod ortokeratoze stanice su izgubile svoje jezgre, dok su kod parakeratoze

održane jezgre u obliku malih tamnih točkica u stanici (27). Makroskopski se karcinom grkljana može pojaviti u tri oblika: proliferativni s papilarnim, bradavičastim ili kvrgastim tvorevinama, infiltrativni oblik karcinoma bez ulceracija ili kao ulcerativna forma ili kao takav od samog početka (27).

Veliki nedostatak kod histološkog stupnjevanja tumora odnosi se na subjektivnost prilikom određivanja. Jakobsson i sur. su objektivizirali histološke parametre i uveli sustav bodovanja te došli do zaključka da histološki parametri imaju veću prognostičku vrijednost nego TNM sustav (28).

1.7. Histološki gradus karcinoma grkljana

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) je nakon brojnih istraživanja obzirom na tip stanične diferencijacije klasificirala 3 tipa planocelularnog karcinoma grkljana (1, 4).

Gradus 1 ili Dobro diferencirani planocelularni karcinom

Stroma tumora je oskudna. Jezgre su nejednake u veličini i obliku, hiperkromatske. Stanice su poligonalne i vretenaste stanice s dobro razvijenim intracelularnim mostićima.

Gradus 2 ili Umjereno diferencirani planocelularni karcinom

Karakteriziran je pleomorfnim jezgrama s brojnim i atipičnim mitozama. Mogu biti prisutne multinuklearne stanice, a keratinizirajućih perla gotovo i nema. Intracelularni mostići su rijetki.

Gradus 3 ili Slabo diferencirani planocelularni karcinom

Polimorfija stanica je jasno izražena. Brojne su atipične mitoze. Gotova da nema keratinizacije i intracelularnih mostića. Stupanj keratinizacije najčešće je obrnuto proporcionalan gradusu, no nađu se i slabo diferencirani karcinomi s izraženim orožnjavanjem.

1.8. Modaliteti liječenja

Nakon provedene dijagnostičke obrade ovisno o proširenosti karcinoma, općem stanju bolesnika i pridruženim bolestima planira se liječenje. Tri su temeljna modaliteta koja se primjenjuju u liječenju karcinoma grkljana: kirurški zahvat, radioterapija (RT) i kemoterapija (KT). Pristup liječenju karcinoma grkljana obuhvaća multidisciplinarni pristup u kojem sudjeluju otorinolaringolog, citolog, patolog, radiolog, internistički onkolog, onkolog radioterapeut i logoped.

Liječenje karcinoma grkljana je u prvom planu kirurško. Sedamdesetih godina 20. stoljeća razvila se otvorena funkcionalna kirurgija grkljana kako bi se potpuno ili djelomično očuvale funkcije grkljana. Parcijalna laringektomija je kirurška metoda kod koje se nakon odstranjenja tumora rekonstruktivnim zahvatima potpuno ili djelomično vraćaju funkcije grkljana. U otvorene parcijalne laringektomije ubrajaju se laringofisure, transcervikalna kordektomija horizontalna i vertikalna hemilaringektomija te $\frac{3}{4}$ i near total laringektomija. U T1 stupnju, otvorene parcijalne laringektomije postižu lokalnu kontrolu bolesti u 90 % bolesnika, dok se u T2 stupnju postiže lokalna kontrola u 70 do 90 % bolesnika (30). T3 i T4 ubrajaju se u skupinu uznapredovalih karcinoma grkljana. U prošlom stoljeću u liječenju uznapredovalih karcinoma primjenjivala se totalna laringektomija s disekcijom vrata, koju je 90-tih godina 20. stoljeća uvelike zamjenila tzv. strategija očuvanja grkljana, larynx preservation strategy (LPS). Ovaj oblik liječenja obuhvaćao je 2 načina: RT s induksijskom KT (IKRT) ili konkomitantna kemoradioterapija (KKRT). Unatoč početnom entuzijazmu, 2010. godine objavljeni su zaključci međunarodnog panela stručnjaka iz područja onkološke kirurgije glave i vrata, radioterapije i onkologije, koji su pokazali da LPS postiže najbolje rezultate kod bolesnika s T2 i T3 stupnjem tumora, dok bolesnici s T4 stupnjem tumora nisu primarno kandidati za LPS (30, 31). S obzirom na spomenute metode, totalna laringektomija je i dalje jedan od osnovnih načina liječenja bolesnika s uznapredovalim karcinomom grkljana.

Bolesnici u kojih je indicirana totalna laringektomija, potrebno je učiniti jednostranu ili obostranu disekciju vrata. Ona može biti: radikalna disekcija vrata, modificirana radikalna disekcija vrata, supraomohoidna ili selektivna disekcija vrata, posterolateralna disekcija vrata, lateralna disekcija vrata i proširena radikalna disekcija vrata.

2. HIPOTEZA

Među ispitanicima prosječna dob oboljelih je iznad 60 godina, značajno je veći udio muškaraca u odnosu na žene, većina bolesnika redovito konzumira alkohol i cigarete.

U većine bolesnika dokazan je planocelularni karcinom grkljana u uznapredovalom stadiju bolesti.

Stadij proširenosti tumora je manji i preživljenje ispitanika je bolje u razdoblju od 2005. do 2010. u odnosu na prethodna istraživanja.

3. CILJ RADA

Cilj ove retrospektivne studije je:

1. Utvrditi i usporediti ispitanike s obzirom na njihove epidemiološke i kliničke karakteristike, te usporediti s podacima dobivenim u prethodnom istraživanju.
2. Utvrditi modalitete liječenja s obzirom na stadij tumorske bolesti, te usporediti s podacima dobivenim u prethodnom istraživanju.
3. Utvrditi ishode bolesti s obzirom na stadij proširenosti i modalitet liječenja 6 mjeseci, 1 godinu i 5 godina nakon provedenog liječenja i usporediti s podacima dobivenim u prethodnom istraživanju.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Znanstveno istraživanje za izradu diplomskog rada provedeno je kao retrospektivno.

4.2. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 46 bolesnika s dijagnosticiranim planocelularnim karcinomom grkljana, liječeni u periodu od 2005. do 2010. godine na Odjelu za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, OB "Dr. Josip Benčević", u Slavonskom Brodu i podatci 63 bolesnika dobiveni tijekom izrade doktorske disertacije prof. dr. sc. Davorina Đanića pod naslovom "Prognostička vrijednost profila staničnog ciklusa kod planocelularnog karcinoma grkljana " u razdoblju od 1989. do 1996.

4.3. Metode

Analizirane su epidemiološke karakteristike bolesnika (spol, dob), rizični čimbenici (pušenje, alkohol), lokalizacija karcinoma (supraglotički, glotički, subglotički, transglotički i preklapajuća lezija), klinički i patohistološki stadiju bolesti prema TNM klasifikaciji, modalitet liječenja i komplikacije, ishod liječenja 6 mjeseci, 1 godinu i 5 godina nakon provedenog liječenja.

4.4. Statističke metode

Za obradu podataka korišten je računalni program SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD). Distribucija kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro-Wilk testom.

Nije bila normalna te su podatci prikazani kao aritmetički medijan i raspon. Korišten je chi kvadrat test za usporedbe odnosa kategoričkih varijabli između dviju skupina, te Mann-Whitney test za usporedbu kontinuiranih varijabli između dviju različitih skupina. Preživljenje je prikazano Kaplan Meireovom krivuljom, a razlike u preživljenju između različitih skupina testirane su Mentel Cox log rank testom. Razina značajnosti određena je s $\alpha=0.05$.

5. REZULTATI

U istraživanju su analizirani podaci 46 bolesnika s dijagnosticiranim planocelularnim karcinomom grkljana, liječeni u periodu od 2005. do 2010. godine te 63 bolesnika (podatci dobiveni tijekom izrade doktorske disertacije prof. dr. sc. Davorina Đanića pod naslovom "Prognostička vrijednost profila staničnog ciklusa kod planocelularnog karcinoma grkljana" 1997.) liječenih u periodu od 1989. do 1996. na Odjelu za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, OB "Dr. Josip Benčević" u Slavonskom Brodu.

Tablica 5.1. Kliničke značajke ispitanika u periodu 2005. do 2010. godine i periodu između 1989. i 1996. godine

Klinička značajka	Broj (%) ispitanika	
	Period 2005. - 2010. N=46	Period 1989. - 1996. N=63
Dob		
<65 godina	29 (59)	48 (76)
>65 godina	20 (41)*	15 (24)
Medijan godina	59,5	59
Minimum godina	44	35
Maksimum godina	75	89
Spol, muški	44 (96)	63 (100)
Pušenje	34 (76)	Nema podataka
Konsumacija alkohola	29 (64)	Nema podataka

*chi kvadrat test, $p=0,043$

Među bolesnicima u razdoblju od 2005. do 2010. bilo je 44 muškarca (96 %). Medijan godina iznosi 59, s rasponom od 31 godinu. Najstariji oboljeli ima 75 godina, dok najmlađi

oboljeli ima 44 godine. U istom razdoblju, od ukupnog broja oboljelih 34 (76 %) konzumira duhanske proizvode, dok je 34 oboljeli (64 %) konzumira alkoholna pića (tablica. 5.1).

Broj oboljelih u periodu od 1989. do 1996. iznosio je 63, pri čemu je medijan godina iznosio 59, s rasponom od 54 godine. Najstariji oboljeli imao je 89 godina, dok je najmlađi imao 35 godina. Svi oboljeli u tom periodu bili su muškarci. Podaci o konzumaciji alkoholnih i duhanskih proizvoda nisu analizirani u navedenom razdoblju (tablica. 5.1).

Među bolesnicima iz razdoblja 2005. do 2010. značajno je više bolesnika starijih od 65 godina (41 %) u odnosu na skupinu bolesnika iz ranijeg istraživanja (24 %) (tablica. 5.1).

Tablica 5.2. Razlike kliničkih značajki tumora grkljana između dva promatrana perioda.

Klinička značajka	Broj (%)	
	Period 2005. do 2010. N=46	Period 1989. do 1996. N=63
Lokalizacija: Glotis	15 (33)	25 (40)
Supraglotis	7 (15)	38 (60)
Subglotis	1 (2)	Nema podataka
Transglotis	17 (37)	Nema podataka
Preklapajuća lezija	6 (13)	Nema podataka
Klinički T: 1	2 (4)	6 (9)
2	11 (24)	29 (32)
3	10 (22)	19 (30)
4	23 (50)	28 (29)
Klinički N: 0	28 (61)	48 (76)
1	5 (11)	15 (24)
2	13 (28)	
Klinički M: 0	45 (98)	63 (100)
1	1 (2)	0
Klinički stadij: 1	2 (4)	6 (10)
2	9 (20)	17 (27)
3	10 (22)	21 (34)
4	25 (54)	18 (29)

*chi kvadrat test, $p < 0,05$

S obzirom na lokalizaciju zahvaćenosti karcinoma grkljana, u razdoblju od 2005. do 2010. godine, najviše bolesnika, njih 37 % ima transglotički karcinom, zatim 33 % ima karcinom u području glotisa, 15% ima karcinom u području supraglotisa i 13 % preklapajuću leziju koja zahvaća grkljan i ždrijelo, dok svega 1 oboljeli (2 %) ima karcinom u području subglotisa (tablica. 5.2.) U periodu od 1990. do 1995. godine, od ukupnog broja oboljelih, 38 (60 %) imalo je karcinom u području supraglotisa, dok je 25 (40 %) imalo karcinom u području glotisa. U navedenom periodu nisu zabilježeni karcinomi u području subglotisa, transglotički karcinom i preklapajuća lezija (tablica. 5.2).

S obzirom na TNM klasifikaciju u razdoblju od 2005. do 2010., prema proširenosti primarnog tumora, samo je dvojici bolesnika dijagnosticiran rani karcinom grkljana T1 stupnja. Najviše je bolesnika, njih 50 % T4 stupnja, zatim 24 % T2 stupnja i 22 % T3 stupnja. U trenutku postavljanja dijagnoze, kod 49 % bolesnika dijagnosticirane su metastaze u regionalne limfne čvorove vrata.

Od ukupnog broja oboljelih, samo 1 bolesnik ima udaljenu metastazu (tablica 5.2.). U razdoblju od 1990. do 1996., T1 stupanj imalo je 6 oboljelih (9 %), T2 32 % oboljelih, a T3 30 %. T4 stupnj primarnog tumora dijagnosticiran je kod 29% bolesnika (tablica 5.2.). S obzirom na zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova 24 % oboljelih je imalo pozitivne metastaze. Nije zabilježen niti jedan oboljeli s udaljenom metastazom (tablica 5.2).

Za određivanje stadija proširenosti maligne bolesti korištena je klasifikacija Američkog društva za rak (eng. American Joint Commite on Cancer, AJCC), prema kojoj u periodu od 2005. do 2010. većini bolesnika dijagnosticirana je bolest u uznapredovalom stadiju bolesti 3 i 4 – 20 % i 51 %, dok 25 % bolesnika ima stadij 2 bolesti a samo 4 % stadij 1 (tablica 5.2). Ista klasifikacija korištena je i u periodu 1990. do 1995., ali je tada 10% bolesnika imalo stadij 1, 27 % stadij 2, a 34 i 29 % stadij 3 i 4 (tablica. 5.2).

Tri su temeljna modaliteta koja se primjenjuju liječenja karcinoma grkljana: kirurški zahvat, radioterapija (RT) i kemoterapija (KT).

Tablica 5.3. Modaliteti liječenja bolesnika u periodu 2005. do 2010. g

Modalitet liječenja	Broj (%), N= 46
Kirurško liječenje	39 (85)
Primarna radioterapija	3 (6)
Bez terapije*	4 (9)

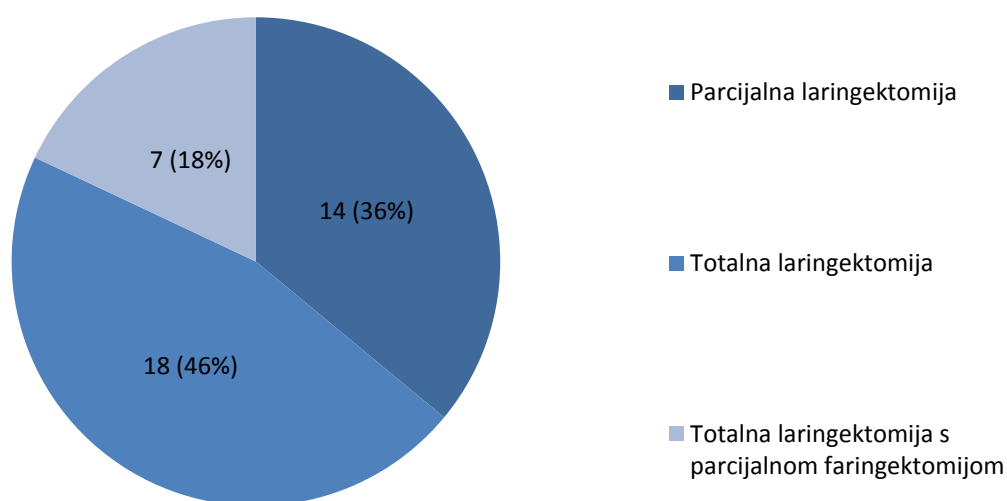
*odbili terapiju ili umrli prije početka liječenja

Prema podacima od 2005. do 2010., 85 % bolesnika je primarno liječeno kirurški, 67 % je primilo primarnu RT, a od 4 oboljela koji nisu liječeni - 3 su odbila liječenje, a 1 je umro prije početka liječenja (tablica. 5.3).

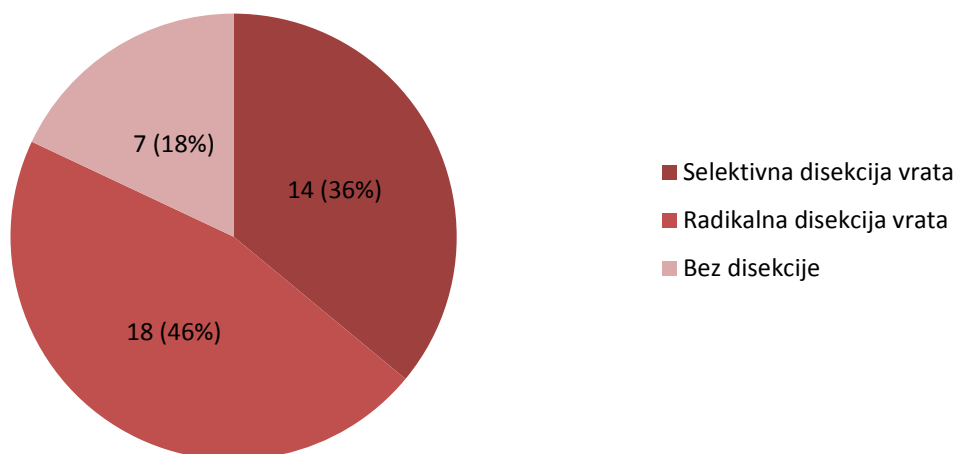
Bolesnici koji su bili kirurški liječeni podijeljeni su u tri skupine s obzirom na opseg kirurškog zahvata kojim se odstranio primarni tumor. U skupinu s parcijalnim laringektomijama uključeni su svi bolesnici kod kojih su provedeni svi parcijalni zahvati na grkljanu (kordektomija, parcijalne vertikalne laringektomije, parcijalne horizontalne laringektomije, $\frac{3}{4}$ laringektomije).

Također, s obzirom na opseg kirurškog zahvata radi odstranjena regionalnih limfnih čvorova bolesnici su podijeljeni u tri skupine. U skupini bolesnika sa selektivnom disekcijom vrata uvršteno je 13 bolesnika kod kojih je učinjena jednostrana selektivna disekcija i 1 bolesnik s obostranom selektivnom disekcijom vrata. Dok su u skupini s radikalnom disekcijom vrata uvršteni svi bolesnici kod kojih je učinjena klasična radikalna disekcija vrata, bilo koji od 3 tipa radikalne modificirane disekcije vrata, radikalna proširena disekcija vrata ili pak radikalna disekcija vrata i selektivna disekcija vrata na suprotnoj strani.

U većine kirurški liječenih bolesnika učinjena je totalna laringektomija (46 %) i radikalna disekcija vrata (46 %) (slika. 5.1 i 5.2).



Slika 5.1. Primjenjeni kirurški postupci radi odstranjena primarnog tumora u bolesnika s karcinomom grkljana u razdoblju od 2005. do 2010.



Slika 5.2. Primjenjeni kirurški postupci radi odstranjenja regionalnih limfnih čvorova u bolesnika s karcinomom grkljana u razdoblju od 2005. do 2010.

Nakon kirurškog liječenja, 71% bolesnika primilo je RT, a 37 % kemoterapiju (tablica. 5.4).

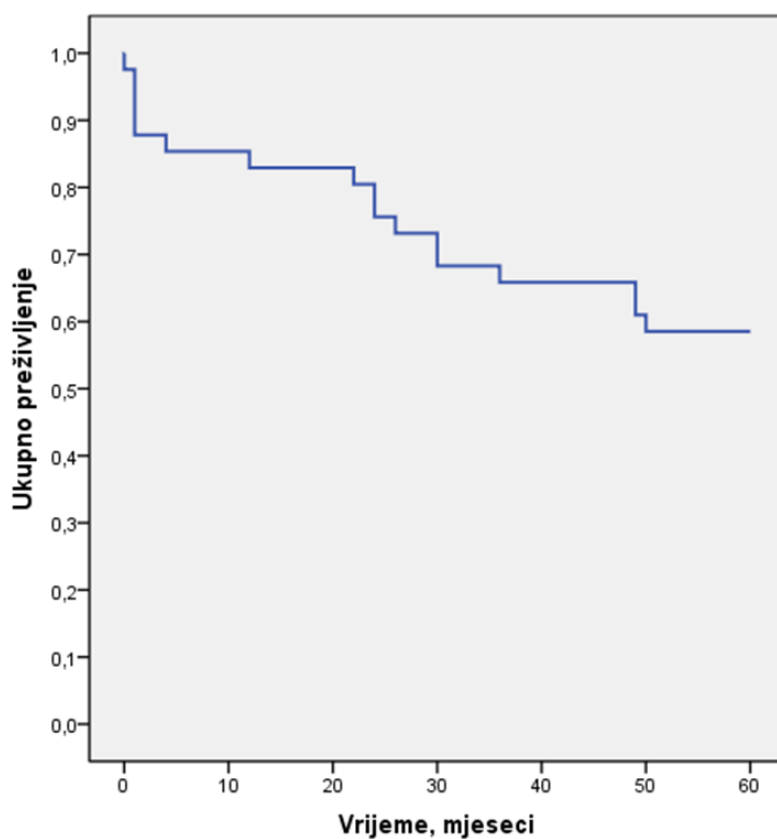
Tablica 5.4. Bolesnici koji su postoperativno primili radioterapiju i kemoterapiju u razdoblju od 2005. do 2010.

Postoperativno liječenje	Broj (%), N= 39	
	DA	NE
Radioterapija	26 (67)	13 (33)
Kemoterapija	14 (36)	26 (66)

Podatci o 5- godišnjem praćenju dostupni su za 41 bolesnika. 5 bolesnika nije se javljalo na kontrole, bilo prije primjenjene terapije ili neposredno nakon nje, ili su se odlučili za nastavak liječenja u drugoj ustanovi.

Tablica 5.5. Šestomjesečno, 12-mjesečno i 5-godišnje preživljenje i smrtnost od karcinoma grkljana, te smrtnost zbog drugog uzroka među bolesnicima liječenim u razdoblju od 2005. do 2010. godine.

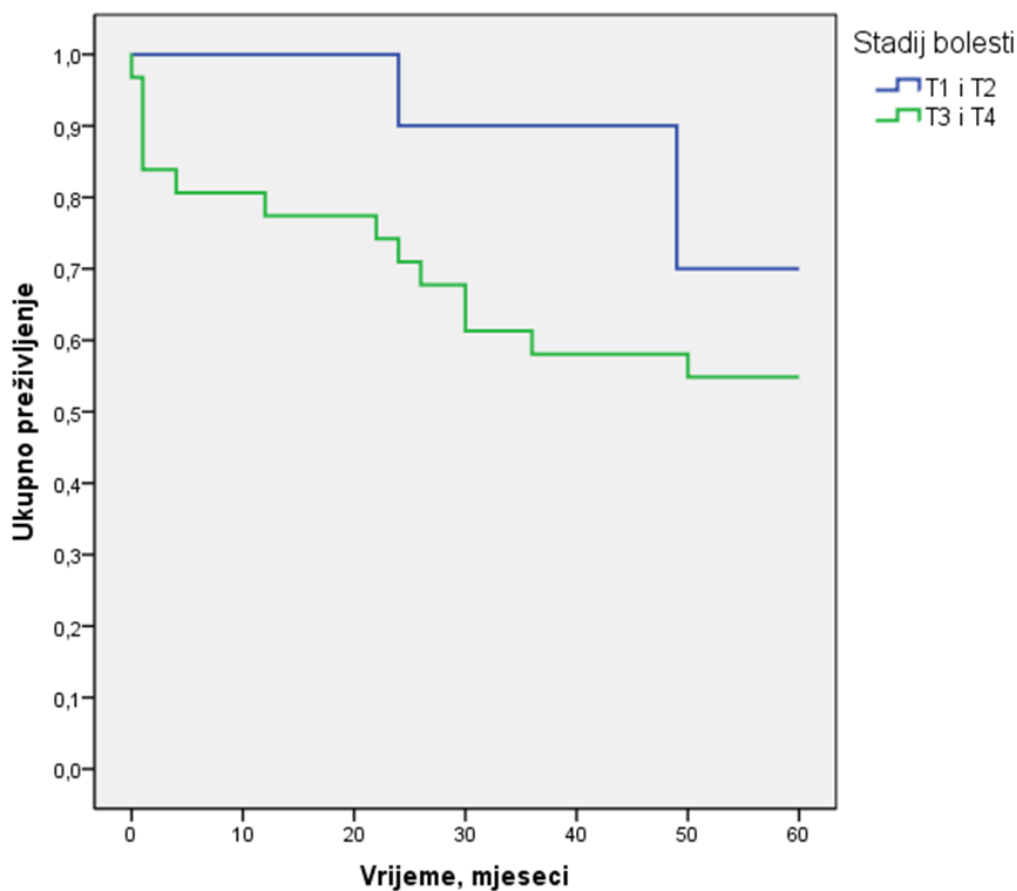
Vrijeme praćenja	Broj (%)			
	Preživjeli bez nepovoljnog ishoda	Umrli zbog karcinoma grkljana	Umrli zbog drugog uzroka	Ukupno praćenih bolesnika
6 mjeseci	36 (88)	4 (10)	1 (2)	41 (100)
12 mjeseci	35 (85)	5 (13)	1 (2)	41 (100)
60 mjeseci	24 (58)	12 (29)	5 (13)	41 (100)



Slika 5.3. Ukupno 5-godišnje preživljenje bolesnika u razdoblju 2005. do 2010. godine.

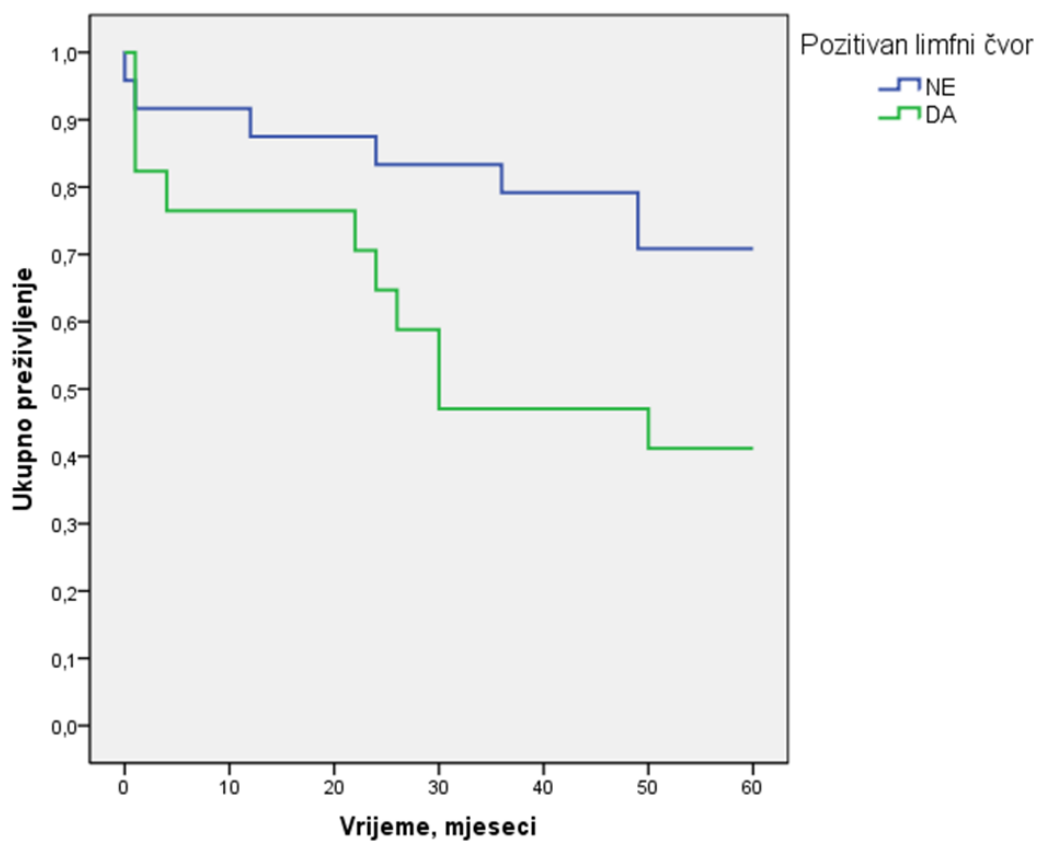
Jednogodišnje preživljenje bolesnika u razdoblju od 2005. do 2010. bilo je 85 % za sve stadije karcinoma i pada na 58 % nakon 5 godina (tablica 1. 5.5 i slika. 5.3). Većina bolesnika umrla je od karcinoma grkljana, 5 (83 %) nakon godinu dana praćenja i 12 (70 %) nakon 5 godina (tablica. 5.5).

Prosječna dob preživjelih nakon 5 godina je 56 (najmanje 44, najviše 75) godina, a umrlih nakon 5 godina je 59 (najmanje 47, najviše 75) godina, što nije značajna razlika, Mann-Whitney test, $p=0,450$.



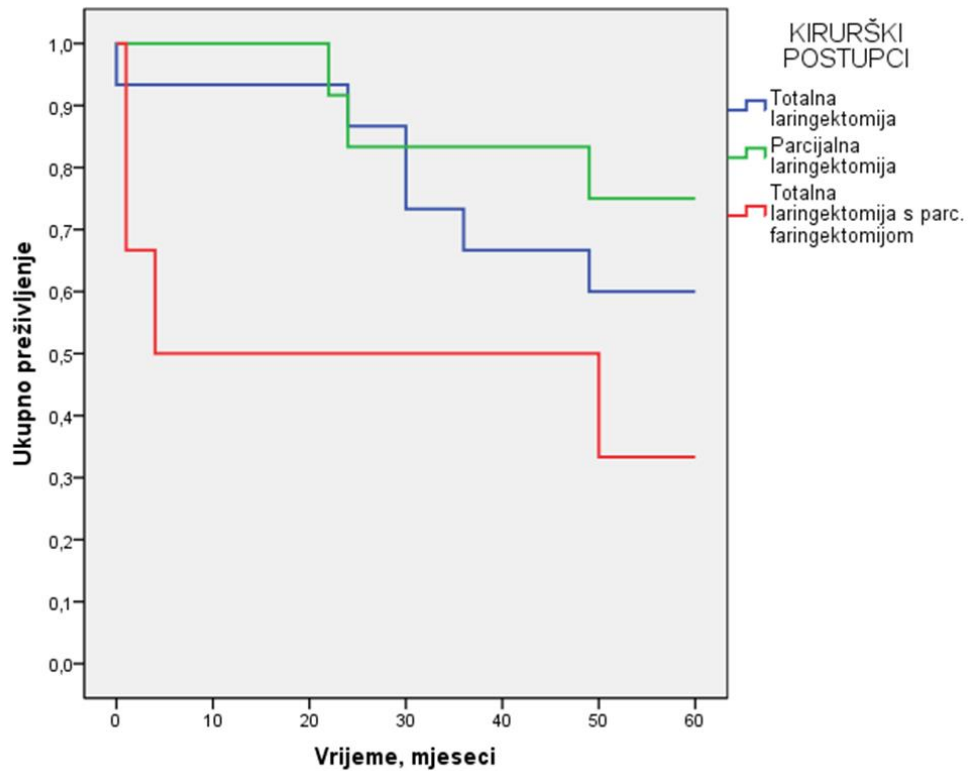
Slika 5.4. Preživljenje bolesnika u razdoblju 2005. do 2010. godine ovisno o stadiju bolesti (Mentel-Cox Log rank, $p=0,308$).

Bolesnici sa stadijem bolesti T1 i T2 imali su preživljenje 100 %, a bolesnici sa stadijem bolesti T3 i T4 77 % nakon 1 godine. Nakon 5 godina praćenja preživjelo je 70 % bolesnika s T1 i T2 stadijem, a 55 % bolesnika s T3 i T4 stadijem (slika. 5.4).



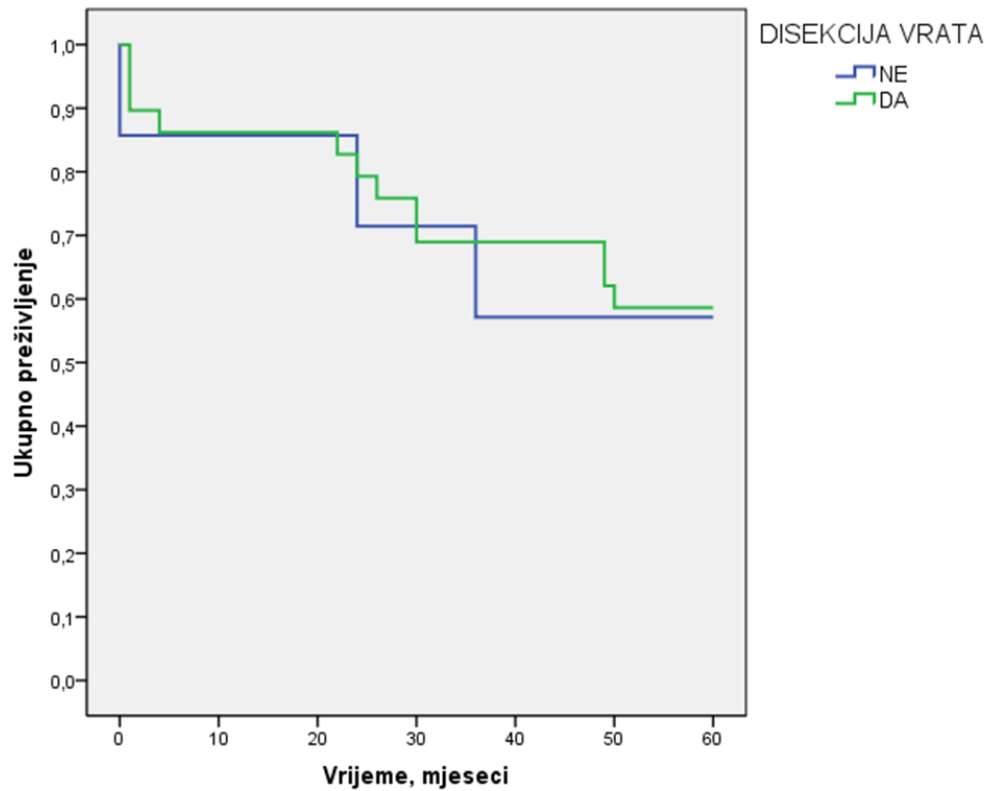
Slika 5.5. 5-godišnje preživljenje bolesnika ovisno o zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova na vratu s metastazama u razdoblju od 2005. do 2010. godine (Mantel-Cox Log rank, $p=0,049$).

Uočeno je značajno niže 5-godišnje preživljenje među bolesnicima s pozitivnim limfnim čvorom (41 %) u odnosu na bolesnike bez pozitivnog limfnog čvora (71 %).



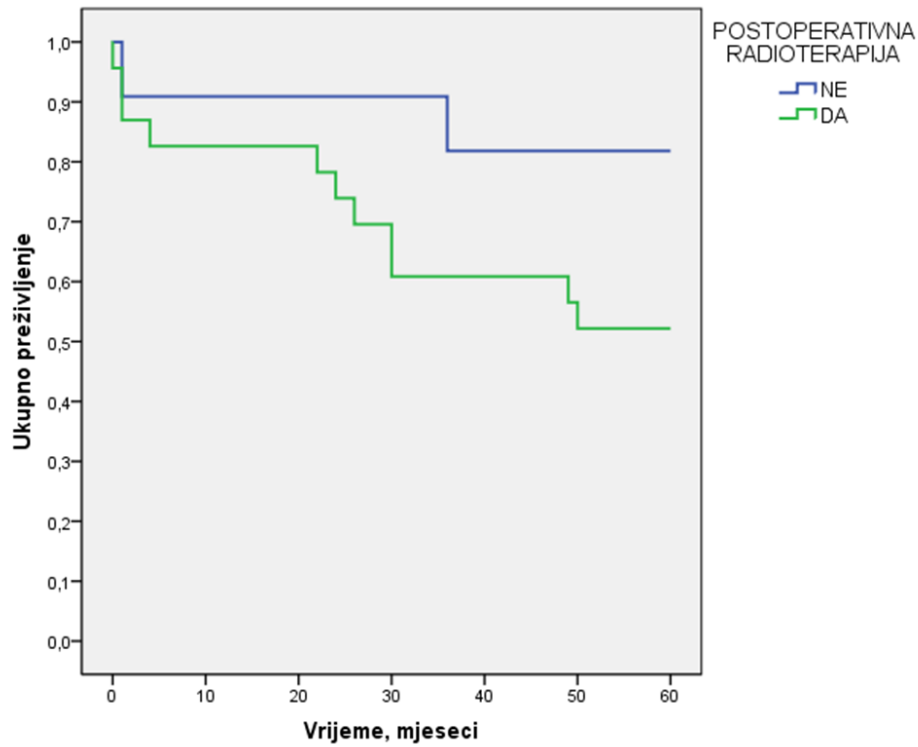
Slika 5.6. Preživljenje bolesnika ovisno o opsegu kirurškog zahvata na grkljanu u razdoblju od 2005. do 2010. godine (Mentel-Cox Log rank, $p=0,145$).

S obzirom na opseg kirurškog zahvata na grkljanu vidljivo je najbolje 5-godišnje preživljenje bolesnika u kojih je učinjena parcijalna laringektomija, zatim bolesnika u kojih je učinjena totalna laringektomija, te najlošije kod bolesnika s totalnom laringektomijom i parcijalnom faringektomijom - iako razlika u preživljenju nije značajna.



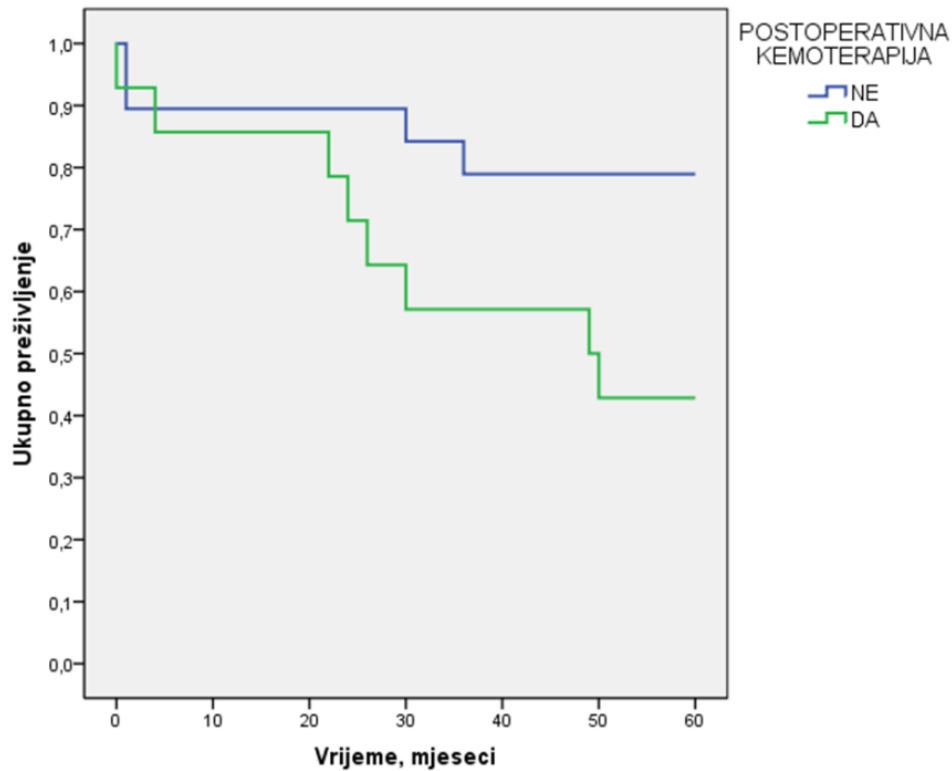
Slika 5.7. Preživljenje bolesnika u razdoblju 2005. do 2010. godine ovisno o učinjenoj disekciji vrata (Mentel-Cox Log rank, $p=0,868$).

5-godišnje preživljenje jednako je u bolesnika s i bez disekcije vrata u razdoblju od 2005. do 2010. godine.



Slika 5.8. Preživljenje bolesnika u periodu 2005. do 2010. godine ovisno o provedenoj postoperativnoj radioterapiji (Mantel-Cox Log rank, $p=0,113$).

Preživljenje bolesnika u kojih je postoperativno provedena RT lošije je u odnosu na bolesnike u kojih nije postoperativno provedena terapija, iako ta razlika nije značajna.



Slika 5.9. Preživljenje bolesnika u periodu 2005. do 2010. godine ovisno o provedenoj postoperativnoj kemoterapiji (Mentel-Cox Log rank, $p=0,038$).

Značajno je niže 5-godišnje preživljenje među bolesnicima kod kojih je provedena postoperativna kemoterapija u odnosu na bolesnike bez postoperativne kemoterapije.

Tablica 5.6. Razlike u 2-godišnjem i 5-godišnjem preživljenju bolesnika s karcinomom grkljana između razdoblja 2005. do 2010. i 1989. do 1996. godine.

Vrijeme praćenja	Ishod	Period, Broj (%)		OR (95% CI)	P vrijednost
		2005.-2010.	1989.-1996.		
2 godine	Preživljenje	31 (76)	43 (68)	0,694 (0,285- 1,686)	0,418
	Smrtni ishod	10 (24)	20 (32)		
5 godina	Preživljenje	24 (58)	40 (63)	1,232 (0,55-2,757)	0,612
	Smrtni ishod	17 (42)	23 (37)		

Usporedbom podataka dobivenih u dva istraživana razdoblja nije nađena značajna razlika u preživljenju bolesnika s karcinomom grkljana.

6. RASPRAVA

U provedenom istraživanju, epidemiološki podatci bolesnika odgovaraju podacima Hrvatskog registra za tumore i svjetskih registara za maligne bolesti. Većina oboljelih od karcinoma grkljana su muškarci starije životne dobi. Dosadašnja istraživanja pokazala su da bolesnici koji obolijevaju od planocelularnog karcinoma glave i vrata pripadaju uglavnom nižoj socioekonomskoj skupini stanovnika. Pušenje i konzumacija alkohola smatraju se društveno prihvatljivim navikama, a bolesnici najčešće dolaze na prvi pregled nakon što simptomi postoje nekoliko mjeseci. Posljedica navedenih okolnosti je kasno postavljanje dijagnoze i visoki udio bolesnika s uznapredovalim stadijima bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze (4). I ovim istraživanjem potvrđena je značajno visoka učestalost zloupotrebe alkohola i cigareta među bolesnicima s karcinomom grkljana, što još jednom potvrđuje da su konzumacija alkohola i cigareta najznačajniji rizični čimbenici u razvoju karcinoma grkljana (5, 12, 16, 18, 19, 20, 32). Nažalost i u ovom istraživanju većina bolesnika dijagnosticirana je s tumorskom bolesti uznapredovalog stadija.

Prema dosadašnjoj literaturi, uznapredovalost maligne bolesti - uključujući veličinu primarnog tumora i zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova, pojava udaljenih metastaza, i lokalizacija tumora, pokazali su se važnim prediktornim čimbenicima za preživljenje bolesnika s karcinomom grkljana (4, 30). Većina bolesnika u ovom istraživanju imala je prošireni primarni tumor T4 stupnja i transglotičnu lokalizaciju, te su u gotovo polovice bolesnika bile prisutne metastaze u lokalne limfne čvorove vrata prilikom postavljanja dijagnoze. Petogodišnje preživljenje bolje je za rane stadije tumora u odnosu na uznapredovale, ali ta razlika nije značajna, dok pojava metastaza u regionalnim limfnim čvorovima vrata značajno smanjuje petogodišnje preživljenje sa 71 % na 41 %. Ovim istraživanjem potvrđeno je da su metastaze u regionalne limfne čvorove vrata značajan prediktorni čimbenik preživljenja bolesnika s planocelularnim karcinomom grkljana.

Ukupno petogodišnje preživljenje bolesnika za sve stadije bolesti uključenih u ovo istraživanje bilo je 58 %. Manje je od 5-godišnjeg preživljenja bolesnika uključenih u istraživanje za izradu doktorske disertacije prof. dr. sc. Davorina Đanića provedenog u razdoblju od 1989. do 1996., kada je iznosilo 63 % i od 5-godišnjeg preživljenja prema EUCAN-ovim podacima koje iznosi 65%, ali razlika nije značajna (9, 10). Lošije 5-godišnje preživljenje bolesnika u ovom istraživanju može se objasniti većim brojem bolesnika u

uznapredovalom stadiju bolesti te značajno većom populacijom bolesnika starijih od 65 godina.

Do sada su u literaturi objavljeni različiti rezultati liječenja s obzirom na stadij maligne bolesti i primjenjeni modalitet liječenja. Izbor modaliteta liječenja ovisi o veličini i lokalizaciji primarnog tumora, broju i veličini limfnih čvorova te zahvaćenosti vitalnih struktura i udaljenim metastazama. Izbor modaliteta liječenja također ovisi i o karakteristikama bolesnika, njegovom općem stanju, komorbiditetima te ne manje važno i o njegovom informiranom izboru. Uz sve navedeno, ovisi i dostupnosti pojedinog modaliteta liječenja.

U ovom istraživanju u većine bolesnika provedena je totalna laringektomija s radikalnom disekcijom vrata što je očekivano s obzirom na to da je većina bolesnika s uznapredovalim stadijem karcinoma grkljana. Također je u većine bolesnika provedena i postoperativna RT. Protokol primjenjenog liječenja odgovara današnjim preporukama svjetskih otorinolaringoloških i onkoloških društava (31, 32).

S obzirom na opseg kirurškog zahvata na grkljanu, dobiveni rezultati pokazuju da je najbolje 5-godišnje preživljenje u onih bolesnika u kojih je učinjena parcijalna laringektomija, zatim u bolesnika u kojih je učinjena totalna laringektomija, te najlošije u bolesnika s totalnom laringektomijom i parcijalnom faringektomijom. Razlika u preživljenju nije značajna, što se podudara s podacima u dosadašnjim istraživanjima. Značajno najlošije preživljenje imali su bolesnici kod kojih je postoperativno provedena KT što je i očekivano, jer je KT najčešće primjenjena zajedno s RT u bolesnika s izrazito uznapredovalim karcinomom grkljana četvrtog stadija.

U ovom istraživanju samo su 3 bolesnika bila podvrgnuta primarnoj RT. Na osnovi malog broja bolesnika, ne mogu se donijeti zaključci o uspješnosti liječenja primarnom RT u bolesnika s karcinomom grkljana.

Nedovoljno poznavanje biološkog ponašanja tumora, potaknulo je proučavanje staničnog ciklusa planocelularnog karcinoma grkljana, što je zorno prikazano u doktorskoj disertaciji prof.dr.sc. Davorina Đanića (1) kao i u doktorskoj disertaciji dr.sc. Marije Pastrčić Grgić (4). Bolje poznavanje bioloških osobina tumora, omogućilo bi individualizirani pristup tumorskom bolesniku i planiranje manje ili više agresivne terapije, u odnosu na dosadašnju u ovisnosti o karakteristikama samog tumora. Osim toga, pomogalo

bi i kod odluke o adjuvantnom liječenju bolesnika s ranim stadijem bolesti. U bolesnika s uznapredovalim stadijem, pomoglo bi u odabiru između složenog multidisciplinarnog pristupa koji uključuje opsežan kirurški zahvat i konzervativnog liječenja (4).

7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti:

- Planocelularni karcinom grkljana je najčešći u muškoj populaciji starije životne dobi, koji redovito konzumiraju alkohol i cigarete.
- Većina bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze ima karcinom grkljana uznapredovalog stadija 3 i 4.
- U većine bolesnika primarno je primjenjen kirurški modalitet liječenja, totalna laringektomija i radikalna disekcija vrata, te postoperativno provedena radioterapija.
- 5-godišnje preživljenje ukupno za sve stadije iznosi 58 % i ne razlikuje se značajno od prethodnih istraživanja.
- 5- godišnje preživljenje značajno pada pojavom metastaze u regionalne limfne čvorove na vratu.

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA. Cilj ove studije je utvrditi i usporediti ispitanike s obzirom na epidemiološke i kliničke karakteristike, modalitete liječenja te ishode bolesti s obzirom na stadij proširenosti i modalitete nakon 5 godina.

USTROJ STUDIJE. Retrospektivna studija.

ISPITANICI I METODE. U istraživanje je uključeno 46 bolesnika s planocelularnim karcinomom grkljana, liječena u periodu od 2005. do 2010. godine na Odjelu za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, OB "Dr. Josip Benčević", u Slavonskom Brodu i podatci dobiveni tijekom izrade doktorske disertacije prof. dr. sc. Davorina Đanića pod naslovom "Prognostička vrijednost profila staničnog ciklusa kod planocelularnog karcinoma grkljana ", 1997.

REZULTATI. Medijan dobi svih ispitanika iznosi 59,5. 54 % bolesnika dijagnosticirano je sa uznapređovalim karcinomom grkljana stadija 4. Totalnoj laringektomiji podvrgnuto je 46 % bolesnika i u 46 % rađena je radikalna disekcija vrata. Nakon kirurškog liječenja, 67 % je primilo radioterapiju, a 36 % kemoterapiju. Ukupno 5-godišnje preživljenje za sve stadije bolesti iznosi 58 %. 5-godišnje preživljenje pada sa 71 % na 41 % pojavom metastaze u limfne čvorove vrata. Podaci se značajno ne razlikuju od istraživanja prof. dr. sc. D. Đanića.

ZAKLJUČAK: Planocelularni karcinom grkljana najčešći je u muškoj populaciji starije životne dobi. Većina bolesnika javlja se u uznapređovalom stadiju bolesti. U većine bolesnika primarno je primjenjen kirurški modalitet liječenja, totalna laringektomija i radikalna disekcija vrata, te postoperativno provedena radioterapija. 5-godišnje preživljenje ukupno za sve stadije je 58 % i ne razlikuje se značajno od prethodnih istraživanja. Preživljene značajno pada pojavom metastaze u regionalne limfne čvorove na vratu.

KLJUČNE RIJEČI: karcinom grkljana, TNM, laringektomija, disekcija vrata

9. SUMMARY

Epidemiological and clinical characteristics and treatment of laryngeal carcinoma in General hospital Dr. Josip Bencevic, Slavonski Brod

OBJECTIVES. The aim of this study is to determine and compare examinees in relation to epidemiological and clinical characteristics, treatment modality and illness outcomes, all considering the stage of development and 5-year-period modalities.

STUDY DESIGN. Retrospective study

PARTICIPANS AND METHODS. The research included 46 patients with planocellular laryngeal carcinoma, treated from 2005 to 2010 at General Hospital Dr. Josip Bencevic, Departments of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery in Slavonski Brod. The research also relied on the data obtained during the making of dr Davorin Đanić's doctoral thesis titled "Prognostic Value of Planocellular Laryngeal Carcinoma Cell Cycle Profile" (1997).

RESULTS. The examinees' median age is 59,5. Of all, 54 % of the examinees were diagnosed with advanced laryngeal carcinoma stage 4. 46 % underwent total laryngectomy and the same percentage went through radical neck dissection. Following the surgical treatment, 67 % of them received radiotherapy, and 36 % chemotherapy. The overall 5-year relative survival for all cancer stages is 58 %. If metastases appear in neck lymph nodes, the 5-year survival rate drops from 71 to 41 %. Comparing the data to the statistics found in dr Đanić's study, there is no significant difference.

CONCLUSION. Planocellular laryngeal carcinoma is most common among elderly men. Most of them are admitted as advanced cancer patients. In most cases the method of choice is primarily a surgical treatment modality, total laryngectomy, radical neck dissection, and postoperative radiotherapy. Five-year survival rate is 58 % for all stages and it does not differ significantly from the previous research. It drops considerably with the appearance of regional neck lymph nodes metastases.

KEYWORDS. laryngeal carcinoma, TNM, laryngectomy, neck dissection

10. LITERATURA

1. Davorin Đanić. Prognostička vrijednost profila staničnog ciklusa kod planocelularnog karcinoma grkljana. [Doktorska disertacija]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997.
2. Jelena Krmpotić- Nemanić, Ana Marušić. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
3. Željko Bumber, Vladimir Katić, Marija Nikšić Ivančić, Boris Pegan, Vlado Petric, Nikola Šprem. Otorinolaringologija. Zagreb: Naklada Ljevak d.o.o.; 2004.
4. Marija Pastorčić Grgić. Prognostička vrijednost određivanja nm23, MAGE-3 i NY-ESO-1u planocelularnim karcinomima glave i vrata. [Doktorska disertacija]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2010.
5. Eduard Vrdoljak, Zdenko Krajina, Mirko Šamija, Zvonko Kusić, Marija Petković. Damir Gugić. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
6. Prgomet D. Zloćudni tumori grkljana. U: Katić V. Prgomet D. I sur. Otorinolaringologija i kirurgija glave i vrata. Zagreb: Naklada Ljevak d.o.o.; 2004.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak. Incidencija raka u 2011. Dostupno na: http://www.hzjz.hr/publikacije/rak_36.pdf.
Pristupljeno: 15. 5. 2016.
8. International agency for research on cancer. EUCAN. Contry factsheets: Croatia. Dostupno na <http://eco.iarc.fr/eucan/Country.aspx?ISOCountryCd=191>.
Pristupljeno: 15. 5. 2016.
9. International agency for research on cancer. Cancer epidemiology. Dostupno na: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/cancerepi/CnacerEpi-0.pdf>.
Pristupljeno : 15. 5 .2016.
10. International agency for research on cancer. EUREG.
URL: <http://eco.iarc.fr/eureg/ViewCancer.aspx>.
Pristupljeno: 15. 5.2016. .
11. Smith RV, Fried Mp. Advanced cancer of the larynx. In.: Biley BJ and Johnson JT (ed.). Head and neck surgery – otorlaryngology. Philadelphia: Lippincott Williams i Wilkins; 2006.
12. Parkin DM. Tobacco-attributable cancer burden in the UK in 2010. Br J Cancer 2011; 105(S2):S6-S13.

13. Parkin DM. Cancers attributable to consumption of alcohol in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011;105:S14-8.
14. Johnston N, Yan JC, Hoekzema CR, Samuels TL, Stoner GD, Blumin JH, Bock JM. Pepsin promotes proliferation of laryngeal and pharyngeal epithelial cells. *Laryngoscope* 2012;122: 1317-25.
15. Brown T, Darnton A., Fortuation L. British Occupational Cancer Burden Study Group. Occupational cancer in Britain. Respiratory cancer sites: larynx, lung and mesothelioma. *Br J Cancer* 2012; 107: S56-70.
16. Altieri A, Garavello W, Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C. Alcohol consumption and risk of laryngeal cancer. *Oral Oncol* 2005; 41: 956-65.
17. Papadimitrakopoulou VA. Carcinogenesis of head and neck cancer and the role of chemoprevention in its reversal. *Curr Opin Oncol.* 2000;12:240-5.
18. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, Scotti L, Jenab M, Turati F, Pasquali E, Pelucchi C, Bellocco R, Negri E, Corrao G, Rehm J, Boffetta P, La Vecchia C. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013 Feb;24(2):301-8. doi: 10.1093/annonc/mds337. Epub 2012 Aug 21.
19. Das RD, Nagpal JK. Understanding the biology of oral cancer. *Med Sci Monit.* 2002;8:258-67.
20. Rhys Evans PH, Montgomery PQ, Gullane PJ, ur. *Principles and Practice of Head and Neck Oncology.* London: Martin Dunitz; 2003.
21. <http://atlasgeneticsoncology.org/Tumors/SquamousCellID5130.html>
Pristupljeno 16.5.2016.
22. Ludwig ML, Birkeland AC, Hoesli R, Swiecicki P, Spector ME, Brenner JC. Changing the paradigm: the potential for targeted therapy in laryngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Biol Med.* 2016 Mar; 13(1): 87–100.
23. Swenson WG1, Wuertz BR, Ondrey FG. Tobacco carcinogen mediated up-regulation of AP-1 dependent pro-angiogenic cytokines in head and neck carcinogenesis. *Mol Carcinog.* 2011 Sep;50(9):668-79. doi: 10.1002/mc.20775. Epub 2011 Apr 7.
24. Varsha M Joshi, Vineet Wadhwa, and Suresh K Mukherji. Imaging in laryngeal cancers. *Indian J Radiol Imaging.* 2012 Jul-Sep; 22(3): 209–226.
25. Wittekind C. Greene FL, Hutter RVP i sur, ur. *TNM Atlas.* Berlin: Springer; 2004

-
26. Green FL, Page DL, Fleming ID i sur, ur. AJCC. Cancer Staging Manual. New York: Springer-Verlag; 2003.
 27. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
 28. Padovan I. Otorinolarongologija 3, kirurgija usne šupljine, ždrijela, grla i vrata. Zagreb: Školska knjiga; 1987.
 29. Jakobsson PA, Eneroth CM, Killander D, Moberger G, Martensson B. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1973;12(1):1-8.
 30. Sobin LH, Gospodarovicz MK, Wittekind C. (eds). TNM classifications of malignant tumors, 7th Edition. Hoboken: Wiley- Blackwell 2009.
 31. Ang KK. Larynx preservation clinical trial design: summary of key recommendations of a consensus panel. *Oncologist* 2010;15 (Suppl. 3):25-9.
 32. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016 Mar;91(3):386-96. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.12.017.

11. ŽIVOTOPIS

Zvonimir Bosnić, student 6. godine	Datum i mjesto rođenja:
Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku	25.04.1991., Osijek
Medicinski fakultet Osijek	Kućna adresa:
Studij Medicine	Leopolda Mandića 7, 35000 Slavonski Brod
Cara Hadrijana 10E	Tel. +385-99-305-76-21
Tel. +385-31-51-28-00	E-mail: zbosnic191@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2006.- 2010. Gimnazija Matija Mesić, Slavonski Brod

2010.- 2016. Medicinski fakultet Osijek, Studij medicine

ČLANSTVO I AKTIVNOSTI U ZNANSTVENIM I STRUKOVNIM UDRUŽENJIMA

Hrvatska Donorska Mreža, od 2014.

OSTALE AKTIVNOSTI:

2010. - 2015. Član studentske udruge CroMSIC, Medicinski fakultet Osijek

2014. IFMSA Certifikat jednomjesečne studentske razmjene u Japanu, TOKAI
University

2014. MRAK kampanja- radionice u srednjim školama

2015. IFMSA Certifikat jednomjesečne studentske razmjene u Kanadi, Montreal,
Universitat de Montreal

2015. - 2016. HZZO program prestanka pušenja

2015. Studentski kongres u organizaciji IMSCNS, Novi Sad, Srbija-aktivni sudionik
2016. Studentski kongres u organizaciji SAMED, Sarajevo, Bosna i Hercegovina, aktivni sudionik
2016. Studentski kongres u organizaciji AIMS meeting, Lisabon, Portugal- pasivni sudionik
- 2013.- 2016. Sudjelovanje na Tjednu mozga (predavanja i radionice)
2016. Erasmus + KA1 stručna praksa, MedUni Vienna, Austrija, Beč

SAŽETCI U ZBORNICIMA SKUPOVA

2015. Bosnic Z, Hadzibegovic I. Etiology and clinical outcomes of cardiac tamponade in a regional hospital with no on site cardiac surgery. IMSCNS Abstract Book. 2015
2016. Jankovic D, Colakovic M, Bosnic Zvonimir, Brkić S, Turk T. Interventional radiology in the treatment of malignant biliary obstruction. SAMED Abstract Book.