Regionalno širenje karcinoma larinksa.

Vuković, Adela

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:823380

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-27**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Adela Vuković

REGIONALNO ŠIRENJE KARCINOMA LARINKSA

Diplomski rad

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Adela Vuković

REGIONALNO ŠIRENJE KARCINOMA LARINKSA

Diplomski rad

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren u Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu, Kliničkog bolničkog centra (KBC) Osijek, na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor rada: doc.dr.sc. Ksenija Marjanović dr.med., specijalist patološke anatomije

Rad ima 38 listova, 13 tablica i 4 slike.

Predgovor

Zahvaljujem mentorici, doc. dr. sc. Kseniji Marjanović, dr. med., i prim.dr.sc. Marineli Rosso, dr. med., na uloženom trudu, stručnom vodstvu i savjetima, te njihovoj dostupnosti i vremenu izdvojenome tijekom izrade ovog diplomskog rada. Svojom izuzetnom suradljivošću olakšale ste mi pisanje rada te ga učinile ugodnim iskustvom.

Posebno se zahvaljujem prof. Kristini Kralik na pomoći pri statističkoj obradi podataka.

Veliko hvala Marinu, Antoniji, Ivi i Katarini, na trudu i vremenu uloženom kako bi mi pomogli oko pripreme rada.

Najveću zahvalu dugujem majci i sestri, koje su uvijek bile uz mene i pružale mi beskrajnu podršku, utjehu, ljubav i snagu za dalje. Bez njih, sve što sam do sada postigla ne bi bilo moguće. Hvala što ste vjerovale u mene!

Ovih šest godina studija uljepšane su zbog kolega koji su mi postali prijatelji ostavivši nezaboravan trag. Hvala vam na svakom trenutku.

Također zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima, što su bili uz mene i dijelili sa mnom sve lijepe, ali i teške trenutke.

Ovaj rad posvećujem ocu, baki i stricu koji su, svatko na svoj način, utjecali na moj odabir životnog puta. Iako nisu prisutni u ovom mom velikom životnom trenutku, znam da bi mu se najviše veselili.

Veliko HVALA svima!

SADRŽAJ

POPIS KRATICA II

1. UVOD 1

1.1. Anatomija larinksa 1

1.2. Epidemiologija karcinoma larinksa 2

1.3. Etiologija karcinoma larinksa 3

1.4. Patohistologija karcinom larinksa 3

1.5. Klinička slika karcinoma larinksa 5

1.6. Dijagnostika karcinoma larinksa 6

1.7. Određivanje stadija bolesti 6

1.8. Liječenje karcinoma larinksa 7

1.8.1 Liječenje primarnog tumora 7

1.8.2. Liječenje regionalnih metastaza 8

1.9. Preživljenje i prognostički čimbenici 9

2. CILJ RADA 10

3. ISPITANICI I METODE 11

3.1. Ustroj studije 11

3.2. Ispitanici 11

3.3. Metode 11

3.4. Statističke metode 12

4. REZULTATI 13

5. RASPRAVA 24

6. ZAKLJUČAK 28

7. SAŽETAK 29

8. SUMMARY 30

9. LITERATURA 32

10. ŽIVOTOPIS 38

POPIS KRATICA

AJCC	Američko društvo za rak (engl. *American Joint Committe on Cancer*)
CT	kompjutorizirana tomografija
EUCAN	Europski opservatorij za rak: nacionalne procjene (engl. *European cancer observatory: national estimates)*
HPV	humani papiloma virus
KBC	Klinički bolnički centar
MR	magnetna rezonanca
MSCT	višeslojna kompjutorizirana tomografija
PET	pozitron emisijska tomografija
PHD	patohistološka dijagnoza
TNM	tumor, nodus, metastaza (međunarodna klasifikacija raka)
UICC	Međunarodna unija za borbu protiv raka (franc. *Union Internationale Contre le Cancer*)

1. UVOD

Karcinom larinksa najčešći je tumor glave i vrata (33,9 %). (1, 2). Predominantno zahvaća muškarce srednje i starije dobi. Unazad nekoliko godina zabilježen je konstantan pad incidencije u muškoj populaciji suprotno porastu u ženskoj što se objašnjava povećanjem prevalencije pušenja u ženskoj populaciji u zadnja dva desetljeća (3). Brojne javnozdravstvene kampanje protiv pušenja i alkoholizma dovele su do prethodno spomenutog pada incidencije, što upućuje na njihovu važnost u prevenciji karcinoma larinksa. Od ostalih rizičnih faktora ističe se infekcija humanim papiloma virusom (HPV) koja dovodi do pojave karcinoma u mlađoj populaciji (4, 5). Najzastupljeniji histološki tip karcinoma (85 – 95 %) je planocelularni karcinom (6).

Unatoč konstantnom napredovanju u dijagnosticiranju i liječenju, karcinom larinksa još uvijek je jedan od maligniteta s najnižom stopom preživljenja. Prisutnost metastaza u cervikalnim limfnim čvorovima smanjuje petogodišnje preživljenje za 50 %, što ukazuje na agresivnost tumora, moguće udaljene metastaze, vjerojatnu rezistenciju na liječenje te sukladno tome potrebnu agresivniju terapiju (7, 8). Patohistološkim pregledom disekata vrata utvrđuje se broj zahvaćenih limfnih čvorova, regije u kojima se nalaze, njihova veličina te utvrdi postoji li ekstrakapsularno širenje kako bi određivanje prognoze bilo što točnije. Ostale čimbenike koji utječu na prognozu dijelimo na kliničke (dob pacijenta, lokalizacija i primarno sijelo, mikroskopski tip, lokalna proširenost te stadij primarnog tumora) i patološke (stupanj diferencijacije stanica, vaskularna embolizacija i perineuralna invazija) (9). S obzirom na navedene karakteristike i opće stanje pacijenta, karcinom larinksa liječi se kirurški, radioterapijom, kemoterapijom ili kombinacijom navedenih metoda (10).

1.1. Anatomija larinksa

Grkljan (lat. *larynx*) cjevasti je organ u prednjem i srednjem dijelu vrata, od trećeg do šestog vratnog kralješka. Kao dio dišnog sustava, povezuje dušnik i ždrijelo. Njegovu kompleksnu građu čine hrskavice, vezivni spojevi i mišići. Šupljina larinksa dijeli se na tri anatomske regije: supraglotis, glotis i subglotis. Krenuvši kranijalno prema kaudalnom, prva regija je supraglotis. Nastavlja se na *aditus laryngis* odnosno, ulaz u grkljan iz donjeg dijela ždrijela sve do pravih glasnica. U ovoj regiji smješteni su epiglotis, sluznički nabori koji povezuju epiglotis i aritenoidne hrskavice (lat. *plicae aryepiglotticae*), aritenoidne hrskavice

te ventrikularni nabori. Ispod njih počinje područje glotisa koje je najviše povezano s funkcijom fonacije. Najvažniji dio čine prave glasnice (lat. *plicae vocalis*), sluznički nabori preko vokalnog ligamenta i mišića. Prijelaz u nižu regiju označava vodoravna linija zamišljena jedan centimetar ispod apeksa laringealnog ventrikula. Zadnja regija, subglotis, nastavlja se do donjeg ruba prstenaste hrskavice gdje počinje dušnik. Osim što je temeljena na embriološkom razvoju, ova podjela ima i praktičnu važnost, što bi značilo da mjesto nastanka i lokalno širenje primarnog tumora određuju prognozu i obrazac regionalnog širenja karcinoma larinksa (11 - 13).

1.2. Epidemiologija karcinoma larinksa

Maligni tumor larinksa čini oko 2,4 % ili 160 000 novodijagnosticiranih karcinoma godišnje u svijetu. Kod muškaraca obuhvaća 2,4 % svih malignih tumora i 2,1 % svih smrti uzrokovanih karcinomima (14, 15).

Incidencija karcinoma larinksa na svjetskoj razini mijenja se ovisno o državi koju promatramo. Iznadprosječna incidencija (iznad 10/100 000) zabilježena je u Brazilu, Francuskoj, Indiji, Italiji i Španjolskoj, a ispodprosječna (ispod 3/100 000) u Finskoj, Japanu, Norveškoj i Švedskoj (16). Geografske razlike u incidenciji vide se i u lokalizaciji primarnog tumora larinksa. U Španjolskoj, Italiji i Finskoj češće se javlja u supraglotičnoj regiji, dok se u glotičnoj regiji najčešće javlja u Sjedinjenim Američkim Državama, Engleskoj, Kanadi i Švedskoj (17). Najčešće zahvaća mušku populaciju starije dobi. Između 50. i 70. godine života javlja se u čak 70 % slučajeva, a izuzetno rijetko u bolesnika mlađih od 30 godina (0,5 %) (18).

Na razini Republike Hrvatske, prema podacima Hrvatskog registra za rak, u 2014. godini registrirano je 313 novooboljelih osoba. Prosječna incidencija u Hrvatskoj te godine za muškarce iznosila je 14,1/100 000 te za žene 1,0/100 000, dok je prosječna smrtnost iznosila 8,7/100 000 za muškarce te 0,45/100 000 za žene. U području Osječko-baranjske županije, u periodu od 1998. do 2008. godine, incidencija karcinoma larinksa iznosila je 6,4/100 000 što se ne razlikuje značajno u odnosu na prosječnu incidenciju u Republici Hrvatskoj (7,3/100 000) (19, 20).

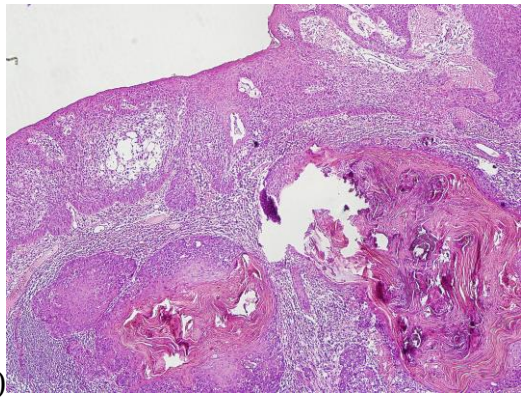
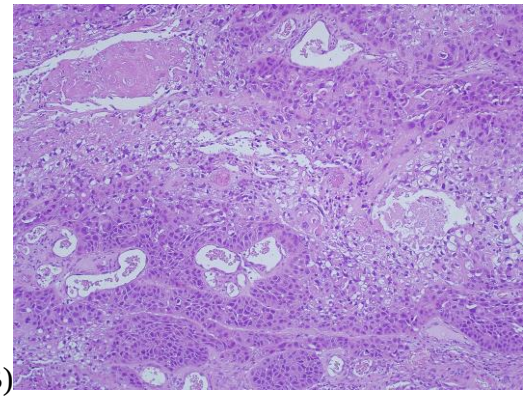
1.3. Etiologija karcinoma larinksa

Većina karcinoma larinksa povezuje se s pušenjem duhanskih proizvoda i konzumacijom alkoholnih pića (21). Iako postoji trend pada korištenja duhanskih proizvoda, primijećen je porast u intenzitetu (22). U rizične čimbenike za nastanak karcinoma larinksa ubrajamo i HPV, ionizirajuće zračenje glave i vrata te profesionalnu izloženost tvarima poput azbesta, policikličkih aromatskih ugljikovodika, prašine i otapala (23 - 25). U obiteljima s poviješću tumora glave i vrata uočen je povećani rizik za nastanak karcinoma larinksa što upućuje na postojanje genetske predispozicije (26).

1.4. Patohistologija karcinom larinksa

Maligni tumori larinksa uglavnom su karcinomi i to planocelularnog tipa. Rjeđe se javlja adenoid cistični karcinom, neuroendokrini karcinomi, adenokarcinom, mukoepidermoidni karcinom, sarkomi te melanomi.

Planocelularni karcinom ili karcinom pločastih stanica najčešći je malignitet larinksa, farinksa i traheje (slika 1. A, B). Razvija se iz površinskog višeslojnog pločastog epitela larinksa (27 - 28). Po učestalosti, prvi je klasični oblik kojeg slijede verukozni i bazaloidni tip te karcinom vretenastih stanica (29). S obzirom na diferencijaciju, tradicionalno se dijeli na dobro, srednje i slabo diferencirane. Dobro diferencirani tumor izgledom je najbliži pločastom epitelu. Pojava pleomorfizama jezgre, pojačane mitotičke aktivnosti s abnormalnim mitozama i slabije keratinizacije opisuje srednje diferencirani tumor, dok u slabo diferenciranom dominiraju nezrele stanice s brojnim tipičnim i atipičnim mitozama uz minimalnu keratinizaciju (27).

A)  B) 

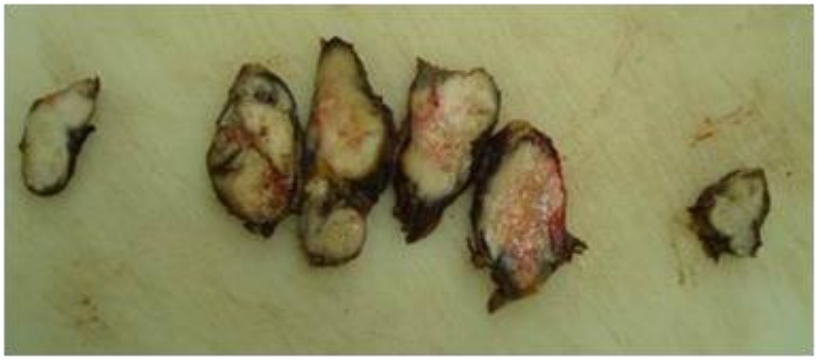
Slika 1. A) Planocelularni karcinom larinksa (PHD 584-07, Hemalaun eozin, 100x). B) Planocelularni karcinom larinksa (PHD 584-07, Hemalaun eozin, 200x). Fotografirala doc.dr.sc. Ksenija Marjanović, objavljeno uz dopuštenje autorice.

S obzirom na primarno sijelo, tumor može biti supraglotički, glotički ili subglotički (slika 2.). Izraz „transglotički tumor“ označava tumore koji prelaze kroz Morgangijev ventrikulus i pritom zahvaćaju glotis i supraglotis s mogućom zahvaćenosti subglotisa (30).

Slika 2. Planocelularni karcinom larinksa, PHD 584-07, supraglotička lokalizacija. Fotografirala doc.dr.sc. Ksenija Marjanović, objavljeno uz dopuštenje autorice.

Smjer širenja tumora određen je anatomskim preprekama širenja, prokrvljenošću područja i razvijenošću limfne mreže. Supraglotički tumori lokalno se šire u preepiglotis i paraepiglotis, a tek u uznapredovalim stadijima u glotis. Glotički se karcinomi uglavnom šire lateralno prema paraglotisu, gore prema preepiglotisu, dolje u subglotis te preko krikotiroidne membrane izvan larinksa. Najrjeđi su subglotični, koji se uglavnom šire prema dolje na traheju, tiroidnu hrskavicu ili tiroidnu žlijezdu. Prema natrag mogu se proširiti na jednjak, krikoaritenoidni zglob te hipofarinks, a prema gore na glotis.

Učestalost metastaziranja varira ovisno o lokalizaciji i veličini tumora, što se objašnjava različitim embriološkim porijeklom supraglotičkog i glotičko-subglotičkog dijela larinksa što je dovelo do odvojenosti limfne drenaže (31). Supraglotički tumori, u odnosu na glotičke, češće daju limfogene metastaze zbog bolje razvijene limfne mreže (32). Incidencija pozitivnih cervikalnih limfnih čvorova u supraglotičkim tumorima je 35 %, uz čestu pojavu okultnih metastaza (33). Limfna drenaža oba područja uglavnom završava u regijama II i III cervikalnih limfnih čvorova, za razliku od subglotičkog kojem završava u regijama III i IV. Subglotički karcinomi često metastaziraju i u prelaringealni Delfijski čvor u regiji VI što se povezuje s lošom prognozom i visokom razinom lokalnog recidiva (34). Udaljene metastaze u kosti i pluća također su češće u odnosu na ostala područja (31) (slika 3.).



Slika 3. Limfni čvorovi vrata prožeti tumorom (PHD 584-07, makroskopski prikaz). Fotografirala doc.dr.sc. Ksenija Marjanović, objavljeno uz dopuštenje autorice.

1.5. Klinička slika karcinoma larinksa

Kliničku sliku određuju lokalizacija, veličina i stupanj invazije tumora. Najčešći simptom glotičkog karcinoma je promuklost zbog čega se otkriva u ranijoj fazi u odnosu na ostale. Uz promuklost, ponekad dovodi do nadražajnog kašlja s krvavim iskašljajem. Za razliku od glotičkog, supraglotički karcinom zahvaća klinički tiho područje što je uzrok kasnog otkrivanja, a posljedično i lošije prognoze (27, 35). Svojom veličinom s vremenom dovodi do disfagije, promjene kvalitete glasa, osjećaja stranog tijela u grlu, hemoptize, odinofagije i mase u području vrata. Subglotički karcinom uzrokuje pojavu dispneje i stridora (36). Kombinacija navedenih simptoma javlja se kod transglotičkog karcinoma (9). Širenjem tumora može doći do invazije živaca (*n. glossopharyngeus* i *n. vagus*) što se klinički prezentira bolovima u uhu. Od ostalih simptoma, mogući su gubitak tjelesne težine i neugodan zadah (35).

1.6. Dijagnostika karcinoma larinksa

Postavljanje dijagnoze karcinoma larinksa započinje uzimanjem detaljne anamneze i kliničkim otorinolaringološkim pregledom. Indirektna laringoskopija najjednostavnija metoda je vizualizacije tumora koja nam omogućuje uvid u širenje istog po sluznici i mobilnost glasnica. Limfne čvorove vrata procjenjujemo bimanualnom palpacijom kojom utvrđujemo lokalizacija, veličina, pomičnost, stanje nadležeće kože te bolnost prisutnih čvorova (35).

Laringomikroskopija u općoj anesteziji standard je za evaluaciju tumora i uzimanje bioptata za patohistološku analizu kojom se postavlja definitivna dijagnoza karcinoma larinksa. Uz ovu metodu moguća je točna procjena površine i proširenosti tumora, biopsija s točno određenih područja.

Višeslojna kompjuterizirana tomografija (engl. *Multislice Computed Tomography* - MSCT) ili magnetna rezonanca (MR) daju podatke o dubini invazije, submukoznoj proširenosti, zahvaćenosti okolnih struktura i nodalnom statusu vrata (37). Neophodne su za preoperativnu evaluaciju bolesnika i poslijeoperativno praćenje. Iznimka su manji glotički tumori (T1 lezije) bez zahvaćene prednje komisure, gdje slikovne metode nemaju značajnu svrhu (38). Za bolje razlikovanje rekurentnog tumora od postradijacijskog oštećenja tkiva koristi se pozitron emisijska tomografija (PET) (39).

Promjene limfnih čvorova vrata vidljive su ultrazvukom vrata i određuju opseg operacije. Suspektne limfne čvorove punktira se pod kontrolom ultrazvuka radi citološke analize stanica.

Operabilnost tumora ovisi o prisutnosti udaljenih metastaza koje se mogu otkriti rentgenom ili kompjuteriziranom tomografijom (CT) prsnog koša, ultrazvukom ili CT-om gornjeg abdomena i nalazima jetrenih enzima. Ovisno o komorbiditetima, rade se i dodatne pretrage (27).

1.7. Određivanje stadija bolesti

Na temelju podataka dobivenih dijagnostičkom obradom, bolest se klasificira prema TNM klasifikaciji Međunarodne unije za borbu protiv raka (franc. *Union Internationale Contre le Cancer* - UICC) (40) i smatra se najpouzdanijim sustavom određivanja proširenosti primarnog tumora (T) te njegovih regionalnih (N) i udaljenih metastaza (M). Točan TNM stadij važan je za terapiju i prognozu pacijenta (41). Prema klasifikaciji Američkog društva za

rak (engl. *American Joint Committe on Cancer* - AJCC) postoje 4 stadija bolesti (I, II, III i IV) određenih TNM stadijem bolesti (42).

1.8. Liječenje karcinoma larinksa

Glavni cilj liječenja pacijenata s karcinomom pločastih stanica larinksa predstavlja izlječenje bolesti uz maksimalno očuvanje funkcija larinksa (disanje, govor, gutanje) (38). Mogućnosti su radikalna radioterapija, kirurški zahvat ili njihova kombinacija. U multimodalitetnu terapiju uznapredovalih stadija (III i IV) uključena je i kemoterapija kao adjuvantna ili palijativna metoda. Za razliku od uznapredovalih stadija, početni stadiji (I i II) bolesti liječe se najčešće samo jednom metodom, radikalnom operacijom primarnog tumora ili primarnom terapijom zračenjem. Izbor metode liječenja ovisi o dobi i općem stanju pacijenta, lokalizaciji i stadiju tumora te želji pacijenta (38).

1.8.1 Liječenje primarnog tumora

Osnovna terapija karcinoma je kirurška. Ukoliko se tumor otkrije u ranoj fazi moguće je učiniti parcijalne operativne zahvate uz rekonstruktivne zahvate koje u većem ili manjem postotku čuvaju narušene funkcije. Preduvjeti su operabilnost te dobro fizičko i psihičko stanje pacijenta. Endoskopske i laserske metode moderni su pristupi. Parcijalne laringektomije dijele se na horizontalne i vertikalne. Vertikalna parcijalna laringektomija indicirana je u slučaju kada glotički tumor zahvati jednu glasnicu te nema znakova daljnjeg širenja. Nakon odstranjenja tumora radi se rekonstrukcija glasnice zbog bolje kvalitete glasa. Za tumore supraglotisa indicirana je horizontalna supraglotička laringektomija. Ovom metodom očuvane su strukture glotisa zbog čega nema značajnije promjene u kvaliteti glasa (12).

Između poštednih i radikalnih zahvata, postoji subtotalna (engl. *near-total*) laringektomija za veće glotičke i supraglotičke tumore kod kojih se mogu sačuvati jedna zdrava glasnica i jedna zdrava aritenoidna hrskavica, a da nije smanjena onkološka sigurnost operacije. Ovom metodom moguće je stvaranje glasa no ne i disanje, zbog čega je potrebna trajna traheostoma (43).

Totalna laringektomija je radikalan zahvat kojim se odstranjuje tumorom zahvaćeni larinks s jezičnom kosti. U sklopu operacije stvara se trajna traheostoma i izvodi disekcija

vrata. Indicirana je u kasnim stadijima bolesti te kod pacijenata čije opće stanje onemogućuje izvođenje parcijalnog zahvata. Izlazi li tumor iz anatomskih granica larinksa zahvaćajući okolne strukture, potrebna je laringektomija s resekcijom okolnih anatomskih struktura poput farinksa, baze jezika ili traheje (12).

Kod manjih tumora, radioterapija može biti primarna i jedina metoda terapije, kao i kod bolesnika čije opće stanje onemogućuje kirurški pristup. U uznapredovalim stadijima nakon kirurškog zahvata slijedi adjuvantno onkološko liječenje radioterapijom.

Kemoterapija je metoda liječenja karcinoma temeljena na lijekovima koji zaustavljaju rast tumorskih stanica ili im sprječavaju mitotičku aktivnost. Koriste se u kombinaciji s radioterapijom, nakon kirurške obrade te u slučaju prisustva udaljenih metastaza. Posljednjih godina raste interes za ovu metodu liječenja radi očuvanja funkcije larinksa (44).

1.8.2. Liječenje regionalnih metastaza

Zlatni standard detekcije i određivanja točne lokalizacije i stadija metastaza u limfnim čvorova detaljna je patohistološka analiza disekata vrata (9, 45, 46). Disekcija vrata kirurški je zahvat kojim se odstranjuje tkivo u području vrata koje sadržava cervikalne limfne čvorove (47). U praksi se koriste četiri kirurška pristupa s obzirom na limfatičke strukture koje se uklanjaju i nelimfatičke strukture koje su očuvane.

Klasični pristup u kojem se odstranjuju sve strukture lateralnog vrata koje podrazumijevaju cervikalno limfatičko tkivo, sternokleidomastoidni mišić, unutrašnju jugularnu venu, *n. accessorius*, submandibularnu žlijezdu i po potrebi dio parotidne žlijezde naziva se radikalna disekcija vrata. U modificiranoj radikalnoj disekciji vrata (također zvanoj funkcionalna ili Bocca vratna disekcija) uklanjaju se sve limfatičke strukture kao i u prethodnom pristupu, no pošteđena je jedna ili više nelimfatičkih struktura (sternokleidomastoidni mišić, unutrašnja jugularna vena i *n. accessorius*). Ukoliko radikalna disekcija nije dovoljno opširna, radi se proširena radikalna disekcija vrata kojom se uz standardnu proceduru mogu raditi i ekscizija retrofaringealnih, paratrahealnih, parotidnih, subokcipitalnih i/ili gornjih medijastinalnih limfnih čvorova.

Resekcija samo određenih skupina limfnih čvorova za koje se smatra da predstavljaju put širenja moguća je selektivnom (regionalnom, parcijalnom) disekcijom vrata (48). U kliničkoj praksi limfni čvorovi vrata podijeljeni su na sedam regija, ovisno o anatomskom položaju po klasifikaciji nastaloj u Memorijalnom centru za karcinom Sloan-Kettering. Limfni čvorovi u submandibularnom trokutu smatraju se regijom I. Regije II, III i IV

predstavljaju gornje, srednje i donje jugularne limfne čvorove. U regiju V uključeni su limfni čvorovi stražnjeg vratnog trokuta. Pretrahealni i paratrahealni limfni čvorovi predstavljaju regiju VI, a regiji VII pripadaju limfni čvorovi iz gornjeg medijastinuma (12). U radikalnoj se disekciji uklanjaju regije I – V, dok se u selektivnoj uklanjaju samo određene. Ovisno o regijama koje se uklanjaju, rade se supraomohioidna disekcija kojom se uklanjaju prve tri regije, anterolateralna koja zahvaća i četvrtu regiju te lateralna, gdje se radi ekscizija regije II, III i IV (49).

S obzirom na nodalni status vrata te rizik okultnih metastaza, disekcije se mogu podijeliti na elektivne i terapijske. U slučaju klinički negativnih limfnih čvorova vrata kod karcinoma s rizikom od okultnih metastaza većim od 20 % (supraglotički karcinomi te T3 i T4 glotički tumori) indicirane su elektivni pristupi. U tu svrhu koriste se selektivne disekcije. Terapijske disekcije rade se kod pacijenata s karcinomom larinksa kod kojih postoji klinički pozitivan limfni čvor (50 - 52). U terapiju se uključuje i poslijeoperativna radioterapija (53).

1.9. Preživljenje i prognostički čimbenici

Petogodišnje preživljenje za početne stadije je 73 - 92 %, a za uznapredovale stadije (III i IV) 35 - 64 % (54). Za ishod liječenja važne su karakteristike tumora, ali i samog pacijenta. Karakteristike tumora koje smatramo prognostičkim čimbenicima jesu mjesto i veličina primarnog tumora, stadij bolesti te postojanje cervikalnih metastaza. Osim same prisutnosti, cervikalne metastaze na ishod utječu i veličinom, brojem i lokalizacijom metastatskih limfnih čvorova. Prediktori loše prognoze jesu ekstrakapsularno širenje metastaze, perivaskularna i preneuralna infiltracija tumorom te embolus u regionalnim limfnim žilama. Ekstrakapsularno širenje i prisutnost više od triju pozitivnih limfnih čvorova povećavaju mogućnost udaljenih metastaza (12). Opće stanje i prisutnost komorbiditeta čimbenici su koji utječu na preživljenje pacijenta.

Recidiv kod uznapredovalog stadija javlja se u 30 - 50 % slučajeva, dok se kod početnih stadija javljaju u 5 – 25 % slučajeva. Najčešće se javljaju u području lokalnog tumora, rjeđe u regionalnim limfnim čvorovima, a vrlo rijetko na mjestu udaljenih metastaza (55). Iako su pacijenti s malignim tumorom larinksa potencijalno izlječivi uz kiruršku terapiju, radioterapiju i kemoterapiju, otprilike trećina ih umire.

2. CILJ RADA

Ciljevi ove presječne studije jesu:

1. utvrditi i usporediti ispitanike s obzirom na njihove epidemiološke i kliničke karakteristike
2. ispitati povezanost primarnog sijela, veličine, stadija primarnog tumora s pojavom metastaza u cervikalnim limfnim čvorovima kod bolesnika kirurški liječenih zbog karcinoma larinksa u periodu od 2007. do 2011. godine
3. utvrditi ishode bolesti s obzirom na stadij proširenosti i način liječenja 5 godina nakon provedenog liječenja

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Ova studija predstavlja presječno istraživanje u kojem su prikupljani podatci o epidemiološkim karakteristikama bolesnika (spol, dob), rizičnim čimbenicima (pušenje, alkohol), patohistološkim nalazima uzoraka tkiva uzetih tijekom laringektomije i disekcije vrata pacijenata s dijagnozom planocelularnog karcinoma larinksa (56, 57).

3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek u razdoblju od siječnja do svibnja 2017. godine, uz suglasnost predstojnika Kliničkog zavoda i odobrenje Etičkog povjerenstva za istraživanja Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

U studiji je bilo uključeno 52 ispitanika – laringektomiranih osoba obaju spolova operiranih u KBC-u Osijek, u periodu od 2007. do 2011. godine. U radu se koristila postojeća medicinska dokumentacija (arhivska) Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu te Klinike za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata. Uključni kriteriji bili su: pacijenti oboljeli od karcinoma larinksa kojima je patohistološki pregledan odstranjeni uzorak tijekom laringektomije i disekcije vrata te je određeno primarno sijelo i veličina tumora larinksa, histološki gradus tumora te broj, lokalizacija i veličina limfnih čvorova. Isključni kriteriji bili su: pacijenti s karcinomom larinksa kojima nije učinjena laringektomija od 2007. do 2011. godine, pacijenti s drugačijim histološkim tipom karcinoma, pacijenti s planocelularnim karcinomom larinksa u čijoj dokumentaciji nedostaje veći broj podataka koji su važni za ovo istraživanje, zbog čega su dva pacijenta uklonjena iz daljnje studije.

3.3. Metode

Iz dostupne medicinske dokumentacije Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek prikupljeni su arhivski podatci o patohistološkom nalazu tkiva larinksa i cervikalnih čvorova dobivenih laringektomijom i disekcijom vrata kod pacijenata s dijagnosticiranim karcinomom larinksa. Uzorci tkiva larinksa i disekata vrata analizirani su morfološki, pomoću mikroskopa marke Olympus®, model CX40, na postojećim arhivskim

histološkim staklima, bojanim standardnim hemalaun-eozin bojanjem. Podatci o rizičnim čimbenicima, načinu liječenja i ishodu bolesti prikupljani su iz postojeće medicinske dokumentacije Klinike za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata. Iz podataka o veličini i lokalizaciji tumora te broju, veličini i položaju cervikalnih limfnih čvorova zahvaćenih tumorskim tkivom, određen je stadij tumora po TNM i AJCC klasifikaciji za svakog ispitanika (40, 42). Ispitanici su razvrstani u skupine prema veličini i primarnom sijelu tumora, histološkom gradusu tumora, nodalnom statusu vrata, korištenom operativnom zahvatu i ishodu bolesti.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t-testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između tri i više nezavisnih skupina su testirane analizom varijance (ANOVA), a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Kruskal-Wallisovim testom. Sve p vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0{,}05$. Za statističku analizu koristio se statistički program MedCalc Statistical Software version 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; 2014) (56, 57).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 52 ispitanika, od kojih je 47 (90 %) muškaraca i 5 (10 %) žena. Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanika na početku bolesti je 64 godine (interkvartilnog raspona od 57 do 70 godina), a vremena proteklog od operacije 8 godina (interkvartilnog raspona od 7 do 10 godina). Skoro svi, 51 (98 %) ispitanik, puši cigarete i konzumira alkohol. Veličina tumora manja je od 4 cm kod većine ispitanika, stadija T2 ima 16 (31 %) ispitanika, a bez zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova je 35 (67 %) ispitanika. Prema AJCC klasifikaciji najviše ispitanika, njih 21 (40 %), je klasifikacije IV. Primarno sijelo je supraglotis za 22 (42 %) ispitanika, a glotis kod 30 (58 %) ispitanika (Tablica 1.).

Tablica 1. Ispitanici prema podatcima o bolesti

	Broj (%) ispitanika
Veličina tumora	
manje od 4 cm	39 (75)
4 cm i više	11 (21)
Nepoznato	2 (4)
T stadij - veličina i/ili proširenost primarnog tumora	
T1	9 (17)
T2	16 (31)
T3	14 (27)
T4	13 (25)
N stadij - Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova	
N0	35 (67)
N1	3 (6)
N2	14 (27)
AJCC klasifikacija*	
I	9 (17)
II	10 (19)
III	12 (23)
IV	21 (41)
Primarno sijelo	
Supraglotis	22 (42)
Glotis	30 (58)

**American Joint Committee of. Cancer*

Ekstralaringealno širenje prisutno je kod 24 (46 %) ispitanika. Diferencijacija je dobra kod njih 17 (33 %), a slaba kod 7 (14 %) ispitanika (Tablica 2.).

Tablica 2. Ispitanici prema ekstralaringealnom širenju i diferencijaciji

	Broj (%) ispitanika
Ekstralaringealno širenje	
Ne	28 (54)
Da	24 (46)
Diferencijacija	
Dobro	17 (33)
Srednje	28 (54)
Slabo	7 (13)

Totalna laringektomija primijenjena je kod 24 (46 %) ispitanika, a prema disekciji, najučestalija je selektivna, kod 22 (54 %) ispitanika. Na ipsilateralnoj strani vrata učinjene su 22 (55 %) selektivne disekcije, a na kontralateralnoj strani vrata 16/17 selektivnih disekcija. Samo jedan ispitanik, kao dodatnu terapiju ima radioterapiju, dok njih 34 (97 %) ima i radioterapiju i kemoterapiju (Tablica 3.).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema vrsti operacije, disekciji, smjeru i dodatnom liječenju

	Broj (%) ispitanika
Operacija	
Parcijalna laringektomija	16 (31)
Totalna laringektomija	24 (46)
Laringektomija s resekcijom okolnih anatomskih struktura	12 (23)
Vrsta disekcije	
Selektivna disekcija	22 (54)
Radikalna disekcija	9 (23)
Kombinirana disekcija	9 (23)
Ukupno	40 (100)
Ipsilateralan smjer	
Selektivna disekcija	22 (55)
Radikalna disekcija	18 (45)
Ukupno	40 (100)
Kontralateralan smjer	
Selektivna disekcija	16/17
Radikalna disekcija	1/17
Ukupno	17/17
Dodatno liječenje	
Radioterapija	1 (3)
Kemoterapija i radioterapija	34 (97)
Ukupno	35 (100)

Od ukupno 18 (35 %) ispitanika za koje postoji podatak o zahvaćenosti regija limfnih čvorova, najviše ispitanika, njih 9/18 ima zahvaćenu II regiju, a njih 5/18 ima zahvaćeno II + III regiju. Većina je tvorbi kod 14/18 ispitanika do 3 cm, a nalaze se ipsilateralno kod njih 12/17. Po jedan ispitanik ima 2 zahvaćena limfna čvora, jedan ispitanik u I, a drugi u IV regiji. Središnja vrijednost (medijan) broja zahvaćenih limfnih čvorova iznosi 3 (interkvartilnog raspona od 1 do 3) u rasponu od 1 do 15 zahvaćenih limfnih čvorova u regiji II, a u regiji III medijan je 2 zahvaćena limfna čvora (interkvartilnog raspona od 1 do 5) u rasponu od 1 do 12 zahvaćenih limfnih čvorova (Tablica 4.).

Tablica 4. Ispitanici prema zahvaćenosti limfnih čvorova, njihovoj lokalizaciji i broju

	Broj ispitanika
Zahvaćenost regije limfnih čvorova	
II	9/18
III	1/18
II + III	5/18
II + III + IV	2/18
I + III	1/18
Ukupno	18/18
Veličina limfnih čvorova	
do 3 cm	14/18
3 cm i više	4/18
Ukupno	18/18
Lokalizacija limfnih čvorova	
Ipsilateralno	12/17
Bilateralno	5/17
Ukupno	17/17
Broj zahvaćenih limfnih čvorova po regijama [Medijan (interkvartilni raspon)]	
I (n^* = 1)	2
II (n^* = 16)	3 (1 - 3)
III (n^* = 8)	2 (1 - 5)
IV (n^* = 1)	2

*broj ispitanika

Pozitivan ishod liječenja imalo je 25 (48 %) ispitanika, a od 27 (52 %) ispitanika sa smrtnim ishodom, uzrok smrti za 15/27 bio je karcinom, a za 12/27 ispitanika nešto drugo. Recidiv je imalo 6 (11 %) ispitanika (Tablica 5.).

Tablica 5. Raspodjela ispitanika prema preživljenju, recidivu i uzroku smrti

	Broj ispitanika
Preživljenje	
Da	25 (48)
Ne	27 (52)
Recidiv	
Ne	46 (89)
Da	6 (11)
Uzrok smrti	
Karcinom	15/27
Drugi uzroci	12/27
Ukupno	27/27

U ekstralaringealnom širenju nema značajnih razlika u odnosu na primarno sijelo, kao niti u T stadiju i AJCC klasifikaciji. Karcinomi primarnog sijela u glotisu značajno su češće dobro i srednje diferencirani, a oni s primarnim sijelom u supraglotisu slabo diferencirani (Fisherov egzaktni test, P = 0,04). Ispitanici s primarnim sijelom u supraglotisu značajnije su češće stupnja N2, dok su oni s primarnim sijelom u glotisu značajnije stupnja N0 (Fisherov egzakni test, P = 0,002) (Tablica 6.).

Tablica 6. Ispitanici prema promatranim parametrima u odnosu na primarno sijelo

	Broj (%) ispitanika u odnosu na primarno sijelo			P*
	Supraglotis	Glotis	Ukupno	
Ekstralaringealno širenje				
Ne	10 (45)	18 (60)	28 (54)	0,40
Da	12 (55)	12 (40)	24 (46)	
Ukupno	22 (100)	30 (100)	52 (100)	
Diferencijacija				
Dobro	5 (23)	12 (40)	17 (33)	
Srednje	11 (50)	17 (57)	28 (54)	**0,04**
Slabo	6 (27)	1 (3)	7 (13)	
Ukupno	22 (100)	30 (100)	52 (100)	
T stadij - veličina i/ili proširenost primarnog tumora				
T1	2 (9)	7 (23)	9 (17)	
T2	7 (32)	9 (30)	16 (31)	0,61
T3	7 (32)	7 (23)	14 (27)	
T4	6 (27)	7 (23)	13 (25)	
Ukupno	22 (100)	30 (100)	52 (100)	
N stadij - Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova				
N0	11 (50)	24 (80)	35 (67)	
N1	0	3 (10)	3 (6)	**0,002**
N2	11 (50)	3 (10)	14 (27)	
Ukupno	22 (100)	30 (100)	52 (100)	
AJCC klasifikacija				
I	2 (9)	7 (23)	9 (17)	
II	4 (18)	6 (20)	10 (19)	0,30
III	4 (18)	8 (27)	12 (23)	
IV	12 (55)	9 (30)	21 (41)	
Ukupno	22 (100)	30 (100)	52 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Nema značajnih razlika u odnosu na primarno sijelo u zahvaćenosti regije limfnih čvorova, njihovoj veličini i lokalizaciji te operaciji (Tablica 7.).

Tablica 7. Ispitanici prema zahvaćenosti regije limfnih čvorova, njihovoj veličini i lokalizaciji te operaciji u odnosu na primarno sijelo

	Broj (%) ispitanika u odnosu na primarno sijelo			P*
	Supraglotis	Glotis	Ukupno	
Zahvaćenost regije limfnih čvorova				
II	6/12	3/6	9/18	0,77
III	0	1/6	1/18	
II + III	4/12	1/6	5/18	
II + III + IV	1/12	1/6	2/18	
I + III	1/12	0	1/18	
Ukupno	12/12	6/6	18/18	
Veličina limfnih čvorova				
do 3 cm	10/12	4/6	14/18	0,57
3 cm i više	2/12	2/6	4/18	
Ukupno	12/12	6/6	18/18	
Lokalizacija limfnih čvorova				
Ipsilateralno	8/12	4/5	12/17	> 0,99
Bilateralno	4/12	1/5	5/17	
Ukupno	12/12	5/5	17/17	
Operacija				
Parcijalna laringektomija	5 (23)	11 (37)	16 (31)	0,58
Totalna laringektomija	11 (50)	13 (43)	24 (46)	
Laringektomija s resekcijom okolnih anatomskih struktura	6 (27)	6 (20)	12 (23)	

*Fisherov egzaktni test

Nema značajnih razlika u broju ispitanika prema ekstralaringealnom širenju i AJCC klasifikaciji u odnosu na diferencijaciju. Od ukupno 16 (31 %) ispitanika s T2 stadijem, značajno je više onih sa srednjom i slabom diferencijacijom (Fisherov egzaktni test, P = 0,03), a prema N stadiju od 14 (27 %) ispitanika klasifikacije N2, značajno je više ispitanika slabo diferenciranih (Fisherov egzaktni test, P = 0,02) (Tablica 8.).

Tablica 8. Raspodjela ispitanika prema ekstralaringealnom širenju, T i N stadiju te AJCC klasifikaciji u odnosu na diferencijaciju

	Broj (%) ispitanika u odnosu na diferencijaciju				P*
	Dobro	Srednje	Slabo	Ukupno	
Ekstralaringealno širenje					
Ne	12/17	14/28	2/7	28 (54)	0,14
Da	5/17	14/28	5/7	24 (46)	
Ukupno	17/17	28/28	7/7	52 (100)	
T stadij - veličina i/ili proširenost primarnog tumora					
T1	5/17	4/28	0	9 (17)	**0,03**
T2	1/17	12/28	3/7	16 (31)	
T3	8/17	4/28	2/7	14 (27)	
T4	3/17	8/28	2/7	13 (25)	
Ukupno	17/17	28/28	7/7	52 (100)	
N stadij - Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova					
N0	15/17	18/28	2/7	35 (67)	**0,002**
N1	0	3/28	0	3 (6)	
N2	2/17	7/28	5/7	14 (27)	
Ukupno	17/17	28/28	7/7	52 (100)	
AJCC klasifikacija					
I	5/17	4/28	0	9 (17)	0,17
II	1/17	8/28	1/7	10 (19)	
III	6/17	5/28	1/7	12 (23)	
IV	5/17	11/28	5/7	21 (41)	
Ukupno	17/17	28/28	7/7	52 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Postoji značajna razlika u vrsti operacije u odnosu na T stadij (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$), dok prema N stadiju, zahvaćenim regijama i broju limfnih čvorova te dodatnom liječenju nema značajnih razlika (Tablica 9.).

Tablica 9. Raspodjela ispitanika po operaciji, N stadiju, zahvaćenosti regije limfnih čvorova te broju limfnih čvorova prema regijama u odnosu na T stadij

	Broj (%) ispitanika u odnosu na **T stadij**					P*
	T1	T2	T3	T4	Ukupno	
Operacija						
Parcijalna laringektomija	8/9	7/16	1/14	0	16 (31)	**< 0,001**
Totalna laringektomija	1/9	7/16	11/14	5/13	24 (46)	
Laringektomija s resekcijom okolnih anatomskih struktura	0	2/16	2/14	8/13	12 (23)	
N stadij - Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova						
N0	9/9	11/16	9/14	6/13	35 (67)	0,08
N1	0	2/16	0	1/13	3 (6)	
N2	0	3/16	5/14	6/13	14 (27)	
Zahvaćenost regije limfnih čvorova						
II	1/1	3/5	2/5	3/7	9/18	> 0,99
III	0	0	0	1/7	1/18	
II + III	0	1/5	2/5	2/7	5/18	
II + III + IV	0	1/5	1/5	0	2/18	
I + III	0	0	0	1/7	1/18	
Ukupno	1/1	5/5	5/5	7/7	18/18	
Broj limfnih čvorova [Medijan (interkvartilni raspon)] **prema regijama**						
I ($n^{\dagger}$ = 1)				2	2	-
II ($n^{\dagger}$ = 16)	3	2 (1 - 4)	2 (2 - 9)	3 (2 - 5)	3 (1 - 3)	0,86‡
III ($n^{\dagger}$ = 8)		3	6 (1 - 12)	2 (1 - 2)	2 (1 - 5)	0,33‡
IV ($n^{\dagger}$ = 1)			2		2	-

*Fisherov egzaktni test; †Broj ispitanika; ‡Kruskal Wallis test

Ispitanici s veličinom tumora 4 cm i više značajno su više N1 i N2 stadija (Fisherov egzaktni test, P < 0,001) (Tablica 10.).

Tablica 10. Raspodjela ispitanika prema veličini tumora u odnosu na N stadij

	Broj (%) ispitanika u odnosu na N stadij				P*
	N0	N1	N2	Ukupno	
Veličina tumora					
manje od 4 cm	31 (94)	1 (33)	7 (50)	39 (78)	**< 0,001**
4 cm i više	2 (6)	2 (67)	7 (50)	11 (22)	
Ukupno	33 (100)	3 (100)	14 (100)	50 (100)	

*Fisherov egzaktni test

U odnosu na preživljenje, nema značajnih razlika T stadija i AJCC klasifikacije, dok prema N stadiju ispitanici bez zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova imaju značajnije pozitivan ishod liječenja, u odnosu na ispitanike s N1 ili N2 (Fisherov egzaktni test, P = 0,03) (Tablica 11.).

Tablica 11. Ispitanici prema T i N stadiju te AJCC klasifikaciji u odnosu na preživljenje

	Broj (%) ispitanika u odnosu na **preživljenje**			P*
	Ne	Da	Ukupno	
T stadij - veličina i/ili proširenost primarnog tumora				
T1	2 (7)	7 (28)	9 (17)	0,29
T2	9 (33)	7 (28)	16 (31)	
T3	8 (30)	6 (24)	14 (27)	
T4	8 (30)	5 (20)	13 (25)	
Ukupno	27 (100)	25 (100)	52 (100)	
N stadij - Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova				
N0	14 (52)	21 (84)	35 (67)	**0,03**
N1	2 (7)	1 (4)	3 (6)	
N2	11 (41)	3 (12)	14 (27)	
Ukupno	27 (100)	25 (100)	52 (100)	
AJCC klasifikacija				
I	2 (7)	7 (28)	9 (17)	0,13
II	4 (15)	6 (24)	10 (19)	
III	7 (26)	5 (20)	12 (23)	
IV	14 (52)	7 (28)	21 (41)	
Ukupno	27 (100)	25 (100)	52 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Ispitanici s veličinom tumora 4 cm i više imaju značajno manje preživljenje (Fisherov egzaktni test, P = 0,03), kao i ispitanici sa slabom diferencijacijom (Fisherov egzaktni test, P = 0,004). Primarno sijelo ne utječe na preživljenje. Ispitanici s totalnom laringektomijom i laringektomijom s resekcijom okolnih anatomskih struktura značajno su manjeg preživljenja (Fisherov egzaktni test, P = 0,04) (Tablica 12.).

Tablica 12. Ispitanici prema veličini tumora, diferencijaciji, primarnom sijelu i operaciji u odnosu na preživljenje

	Broj (%) ispitanika u odnosu na **preživljenje**			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Veličina tumora				
manje od 4 cm	16 (64)	23 (92)	39 (78)	**0,03**
4 cm i više	9 (36)	2 (8)	11 (22)	
Ukupno	25 (100)	25 (100)	50 (100)	
Diferencijacija				
Dobro	5 (18)	12 (48)	17 (33)	**0,004**
Srednje	15 (56)	13 (52)	28 (54)	
Slabo	7 (26)	0	7 (13)	
Ukupno	27 (100)	25 (100)	52 (100)	
Primarno sijelo				
Supraglotis	12 (44)	10 (40)	22 (42)	0,78
Glotis	15 (56)	15 (60)	30 (58)	
Ukupno	27 (100)	25 (100)	52 (100)	
Operacija				
Parcijalna laringektomija	4 (15)	12 (48)	16 (31)	**0,04**
Totalna laringektomija	15 (56)	9 (36)	24 (46)	
Laringektomija s resekcijom okolnih anatomskih struktura	8 (29)	4 (16)	12 (23)	
Ukupno	27 (100)	25 (100)	52 (100)	

*Fisherov egzaktni test

U dobi nema značajnih razlika u odnosu na preživljenje (Tablica 13.).

Tablica 13. Središnje (medijan) vrijednosti dobi u odnosu na preživljenje

	Medijan (interkvartilni raspon) u odnosu na **preživljenje**			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Dob ispitanika (godine)	66 (59 - 70)	63 (54 - 69)	64 (57 - 70)	0,16

*Mann Whitney U test

5. RASPRAVA

U provedenome istraživanju ispitani su podatci oboljelih od planocelularnog karcinoma larinksa tijekom petogodišnjega razdoblja, od 1. siječnja 2007. do 31. prosinca 2011. godine. Analizirani uzorci dobiveni su laringektomijom i disekcijom vrata.

Epidemiološki podatci ispitanika u skladu su s literaturnim podacima koji ukazuju na statistički značajnu predominaciju muškog spola te najčešću pojavnost bolesti u šestom desetljeću života (9, 13, 58, 66). U studiji uključeno je 52 ispitanika, od kojih 47 (90 %) muškaraca, dok je središnja vrijednost dobi ispitanika na početku bolesti 64 godine. Iako u ovoj studiji nije dokazana statistički značajna razlika u preživljenju s obzirom na dob, u mnogim studijama uočena je lošija prognoza bolesti starijih ispitanika, što se povezuje s lošijim općim stanjem pacijenta i komorbitetima koji su češće prisutni u starijoj populaciji (54, 55, 60, 61).

Uzrok nastanka karcinoma nije poznat, no mnoga istraživanja ukazuju da su konzumacija cigareta i alkoholnog pića vodeći rizični čimbenici sa sinergičnim učinkom (2, 54, 61 – 64). I ova studija potkrepljuje tu činjenicu rezultatom od 98 % ispitanika kod kojih su prisutni navedeni rizični čimbenici. Rizik se proporcionalno povećava s godinama i intenzitetom pušenja i konzumacije alkohola (65). Dugogodišnjom apstinencijom može se smanjiti i izjednačiti s osobama koje ih ne konzumiraju (66).

Karcinom larinksa primarno sijelo može imati u supraglotičkom, glotičkom ili subglotičkom području. U ovom istraživanju nije bilo niti jednog pacijenta s primarnim sijelom u subglotisu, što je u skladu s činjenicom da je najrjeđi od navedenih. Nešto je više ispitanika s glotičkim tumorom u odnosu na supraglotičke. U studiji najčešći je T stadij primarnog tumora T2 s veličinom manjom od 4cm te bez regionalne zahvaćenosti. Glotički se karcinom, za razliku od supraglotičkog, ranije dijagnosticira zbog jasnije izraženih simptoma, a kasnije metastazira zbog slabije razvijene limfne mreže. Razlozi su to manje veličine primarnog tumora, uznapredovalosti stadija i proširenosti tumora pri postavljanju dijagnoze, što dovodi i do bolje prognoze glotičkog karcinoma (9, 52, 54, 55, 61, 67, 68). Utjecaj primarnog sijela na preživljenje ispitanika nije uočen u studiji, ali budući da se radi o malom broju uzoraka rezultat se ne može smatrati reprezentativnim.

U ekstralaringealnom širenju nema statistički značajnije razlike u odnosu na primarno sijelo, kao niti u T stadiju i AJCC klasifikaciji, što se razlikuje u odnosu na literaturne podatke. Supraglotički se češće šire ekstralaringealno za razliku od glotičkog koji se

uglavnom širi unutar larinksa, što su pokazali i naši rezultati. Incidencija nodalnih metastaza povećana je u tumorima s ekstralaringealnim širenjem, što se može povezati s primarnim sijelom (9).

Podatci su o utjecaju veličine primarnog tumora na zahvaćenost cervikalnih limfnih čvorova i preživljenje u literaturi različiti. Zagovornici ističu kako je veličina tumora osnova za određivanje T stadija tumora za koji se smatra da ima veliki utjecaj na regionalnu proširenost i ishod bolesti, dok neke studije objašnjavaju da na prognozu ne utječe veličina već lokalizacija tumora (45, 52, 61, 67, 69, 70). Tumori u ovoj studiji većinom su manji od 4 cm. Provedenom je statističkom analizom zabilježeno da ispitanici s veličinom tumora od 4 cm i više imaju značajno češće cervikalne metastaze i značajno manje preživljenje.

Na svim uzorcima analizirana je poslijeoperativna TNM klasifikacija, osim podataka o udaljenim metastazama koje nisu ispitivane u ovoj studiji i AJCC klasifikacija. Najčešće se radilo o T2 stadiju (31 %) iako su više zastupljeni uznapredovali stadiji (T3 i T4), što je sukladno literaturnim podacima koji navode da se planocelularni karcinom larinksa češće dijagnosticira u stadijima T3 i T4. Status limfnih čvorova vrata većinom je bio N0 (67 %), a po AJCC klasifikaciji stadij IV (40 %). Dobiveni rezultati komparabilni su s rezultatima mnogih istraživanja (9, 45, 54, 68, 71).

Metastaze u cervikalnim limfnim čvorovima u ovoj studiji najčešće su se nalazile na ipsilateralnoj strani i to u regiji II s prosječno 2 - 3 zahvaćena limfna čvora veličine manje od 3 cm, što je u skladu s literaturnim podatcima (9, 45). Rezultati dobiveni provedenom studijom potkrepljuju činjenicu da se incidencija metastaza u cervikalnim limfnim čvorovima povećava proporcionalno napredovanju T stadija (9, 45, 68, 70). Napretkom T stadija proporcionalno se povećava i učestalost zahvaćanja nižih regija limfnih čvorova vrata, dok se povećanjem broja limfnih čvorova zahvaćenih tumorom povećava incidencija udaljenih metastaza (9, 69). Obje činjenice upućuju na lošiju prognozu. Statistički značajna razlika, ovisno o T stadiju, zahvaćenosti regija i broja limfnih čvorova nije uočena.

Kako je prethodno spomenuto, primarno sijelo ima značajan utjecaj na regionalno širenje, što pokazuju i rezultati studije prema kojima tumor sa sijelom u supraglotičkom području ima statistički značajno češće prisutne metastaze u limfnim čvorovima vrata. Prema literaturi, povećana je i incidencija okultnih metastaza koje se najčešće nalaze u regiji II ili III na ipsilateralnoj strani vrata (9, 45, 52, 54, 68). U ovom istraživanju nema značajnih razlika u odnosu na primarno sijelo u zahvaćenosti regije limfnih čvorova, njihovoj veličini i lokalizaciji.

Prema brojnim je studijama, najčešći histološki gradus planocelularnog karcinoma, koji se javlja u oko 50 % slučajeva tog tumora, gradus II ili srednje diferencirani tumor. Incidencija nodalnih metastaza i stupanj diferencijacije obrnuto su proporcionalne, odnosno padom diferenciranosti stanica povećava se učestalost metastaza (9, 45, 54, 55, 67, 69, 70). Navedeni su podatci u suglasnosti s rezultatima ove studije u kojima incidencija nodalnih metastaza iznosi 12 % u dobro diferenciranom, 36 % u srednje diferenciranom i 71 % u slabo diferenciranom tumoru. Veća incidencija metastaza može se povezati s lošijom prognozom slabo diferenciranih tumora (54, 55, 69). U provedenom istraživanju, svih 7 ispitanika s gradusom III umrlo je unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze.

U ovom istraživanju kod većine bolesnika učinjena je totalna laringektomija, zatim parcijalne (horizontalna i vertikalna) te laringektomije s resekcijom okolnih anatomskih struktura (totalna laringektomija s parcijalnom faringektomijom ili resekcijom baze jezika). Ovisno o T stadiju, u istraživanju uočena je statistički značajna razlika u operativnim zahvatima, što bi značilo da se u ranim T stadijima (T1 i T2) češće koristi poštedni pristup, dok se u uznapredovalim stadijima (T3 i T4) rade totalne laringektomije i laringektomije s resekcijom okolnih anatomskih struktura, što je u skladu s literaturom. Kirurško je liječenje svim ispitanicima bilo primarna terapija, nakon koje se u optimalno vrijeme provela poslijeoperativna radioterapija, najčešće u kombinaciji s kemoterapijom i to kod bolesnika u uznapredovalom stadiju bolesti. Disekcija vrata učinjena je gotovo svima, ipsilateralno ili bilateralno, ovisno o prijeoperacijskom nodalnom statusu. Način liječenja odgovara preporukama svjetskih otorinolaringoloških i onkoloških društava (72, 73).

Ukupno 5-godišnje preživljenje u studiji je 48 %, što je manje u odnosu na 5 - godišnjeg preživljenja prema EUCAN-ovim podacima (nacionalne procjene Europskog opservatorija za rak) koje iznosi 65 % (74). Takav rezultat može se objasniti većim brojem ispitanika u uznapredovalom stadiju bolesti i malim uzorkom ispitanika. Smrt ispitanika češće je zbog karcinoma i njegovih posljedica u odnosu na druge uzroke poput infarkta miokarda, cerebrovaskularnog inzulta ili drugog primarnog tumora najčešće u farinksu ili usnoj šupljini. Provedenom analizom pokazan je statistički značajan utjecaj postojanja nodalnih metastaza u trenutku postavljanja dijagnoze na preživljenje. Petogodišnje preživljenje pojavom metastaza u cervikalnim limfnim čvorovima pada sa 60 % na 23 %, što je u skladu s brojnim studijama. Prema literaturi, uz samu prisutnost, na preživljenje djeluju i veličina, broj i lokalizacija nodalne metastaze te pojava ekstrakapsularnog širenja tumora, perivaskularna ili perineuralna infiltracija tumora i pojava embolusa u limfnim žilama (34, 52, 54, 55, 60, 61, 67, 69, 71). Zbog nedostatnih podataka, oni nisu analizirani u ovoj studiji.

Osim pozitivnog nodalnog statusa, u studiji je zabilježen i statistički značajan utjecaj veličine primarnog tumora, stupnja diferenciranosti i operativnog pristupa. Petogodišnje je preživljenje u ispitanika s tumorom 4 cm i više 18 %, a za manje 59 %. Ovisno o stupnju diferenciranosti, petogodišnje se preživljenje mijenja od 70 % za dobro, 46 % za srednje i 0 % za slabo diferencirane tumore. Oba rezultata studije komparabilna su s literaturom kao i rezultat da su ispitanici s totalnom laringektomijom značajno manjeg preživljenja. Treba uzeti u obzir da se ti kirurški pristupi koriste u liječenju uznapredovalih stadija karcinoma. Iz istog se razloga, u literaturi, spominje negativan utjecaj poslijeoperativne radioterapije s kemoterapijom.

Prema literaturnim podatcima, na petogodišnje preživljenje negativno utječu dob pri postavljanju dijagnoze veća od 60 godina, supraglotički i subglotički tumor, T3 i T4 stadij, stadij III i IV, udaljene metastaze uz prethodno navedene (55). U ovoj studiji nije utvrđena statistički značajna razlika za te karakteristike u preživljenju, osim za udaljene metastaze koje nisu ni analizirane.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti:

- Planocelularni karcinom larinksa najčešće se javlja kod muškaraca starije životne dobi koji redovito konzumiraju alkohol i cigarete.
- Većina bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze ima karcinom larinksa uznapredovalog stadija 3 i 4.
- Najveći je broj planocelularnih karcinoma srednje diferenciran (histološkog gradusa II).
- Metastaze u cervikalnim limfnim čvorovima najčešće se nalaze na ipsilateralnoj strani u regiji II s prosječno 2 - 3 zahvaćena limfna čvora veličine manje od 3 cm.
- Postoji snažna pozitivna korelacija veličine, supraglotične lokalizacije i T stadija primarnog tumora u larinksu i pojave metastaza u cervikalnim limfnim čvorovima
- Postoji značajna povezanost histološkoga gradusa planocelularnog karcinoma larinksa i pojave metastaza u cervikalnim limfnim čvorovima
- 5-godišnje preživljenje značajno pada pojavom metastaze u regionalne limfne čvorove na vratu.
- Totalna laringektomija i laringektomija s resekcijom okolnih anatomskih struktura imaju negativan utjecaj na ishod zbog činjenice da se koriste samo u uznapredovalim stadijima.

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA. Utvrditi i usporediti ispitanike s obzirom na njihove epidemiološke i kliničke karakteristike. Ispitati povezanost primarnog sijela, veličine, stadija primarnog tumora s pojavom metastaza u cervikalnim limfnim čvorovima kod bolesnika kirurški liječenih zbog karcinoma larinksa ispitanika od 2007. do 2011. godine. Utvrditi ishode bolesti s obzirom na stadij proširenosti i način liječenja 5 godina nakon provedenog liječenja.

USTROJ STUDIJE. Presječna studija.

ISPITANICI I METODE. Studijom je obuhvaćeno 52 laringektomiranih ispitanika s dijagnozom planocelularnog karcinoma larinksa, operiranih u KBC-u Osijek, od 2007. do 2011. godine. U radu se koristila postojeća medicinska dokumentacija Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu te Klinike za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata. Analiza se obavila i na postojećim arhivskim histološkim staklima sa standardnim (hemalaun-eozin) bojanjem.

REZULTATI. Medijan dobi ispitanika na početku bolesti iznosi 64 godine. Najviše (40 %) je dijagnosticiranih ispitanika u stadiju IV. Metastaze u cervikalnim limfnim čvorovima nađene su kod 50 % tumora supraglotičke lokalizacije, 81 % tumora veličine 4 cm i više te 59 % uznapredovalih stadija tumora. Petogodišnje preživljenje pojavom metastaza u cervikalnim limfnim čvorovima pada sa 60 % na 23 %.

ZAKLJUČAK. Planocelularni karcinom larinksa najčešće se javlja kod muškaraca starije životne dobi koji redovito konzumiraju alkohol i cigarete. Postoji snažna pozitivna korelacija veličine, supraglotične lokalizacije i T stadija primarnog tumora u larinksu i pojave metastaza u cervikalnim limfnim čvorovima. 5-godišnje preživljenje značajno pada pojavom metastaze u regionalnim limfnim čvorovima na vratu.

KLJUČNE RIJEČI. cervikalni limfni čvorovi; karcinom larinksa; laringektomija; metastaze; patohistološka obrada

8. SUMMARY

REGIONAL SPREAD OF LARYNGEAL CARCINOMA

AIM OF RESEARCH. The aim of this study is to determine and compare examinees in relation to their epidemiological and clinical characteristics. To determine the correlation among localization, size and stage of the primary tumor with the prevelence of metastases in cervical lymph nodes in patients who were surgically treated because of laryngeal carcinoma during the period from 2007 to 2011. To determine the outcomes of the disease with regard to the development stage and the treatment modality 5 years after the treatment.

STUDY DESIGN. Cross – sectional study.

STUDY SUBJECT, MATERIALS AND METHODS. The research included 52 laryngectomy examinees with the diagnosis of planocellular laryngeal carcinoma, treated at Clinical Hospital Centre Osijek during the period from 2007 to 2011. The research relied on the data obtained from the available medical documentation from the Department of Pathology and Forensic medicine and the Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery. Analysis was also conducted on available archived histological tissue samples with standard (haematoxylin and eosin) stain.

RESULTS. The examinees' median age at the initial stage of the disease is 64. The majority of the examinees (40 %) were diagnosed with advanced laryngeal crcinoma stage IV. Metastases in cervical lymph nodes were found in 50 % tumors of supraglottic localization, 81 % tumors size of 4 cm and more and 59 % advanced stages of tumor. The overall 5-year relative survival for all cancer stages is 48 %. If metastases appear in neck lymph nodes, the 5-year survival rate significantly drops from 60 % to 23 %..

CONCLUSION. Planocellular laryngeal carcinoma is most common among elderly men, who regularly consume alcohol and cigarettes. Most of them are admitted as advanced cancer patients. Positive correlation is established among tumor size, supraglottic localization and Tstage of primary laryngeal tumor and prevalence of metastasis in

cervical lymph nodes. A 5-year survival rate significantly drops with the prevalence of metastasis in regional lymph nodes of the neck.

KEYWORDS. Cervical lymph nodes; laryngeal carcinoma; laryngectomy; metastases; pathohistological analysis

9. LITERATURA

1. Prgomet D. New modalities to treat laryngeal cancer. Coll Antropol. 2012;36(2):3–6.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z and Jemal A: Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64:9-29.
3. DeRienzo DP, Greenberg SD, Fraire AE. Carcinoma of the larynx. Changing incidence in women. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1991;117:681-684.
4. Horn S, Ozsahin M, Lefèbvre JL, Horiot JC, Lartigau E. Larynx preservation: What is the standard treatment? Crit Rev Oncol Hematol. 2012;84(1):97–105.
5. Cikojević D, Glunčić I, Klančnik M. Učestalost pušenja cigareta u bolesnika s različitim oboljenjem larinksa. Med Jad. 2009;39(3-4):89-93.
6. Megwalu UC, Sikora AG. Survival Outcomes in Advanced Laryngeal Cancer. JAMA Otolaryngol Neck Surg. 2014;140(9):855-860.
7. Jose J, Coatesworth AP, Johnston C, MacLennan K. Cervical node metastases in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the significance of extracapsular spread and soft tissue deposits. Head Neck. 2003;25:451-456.
8. Wissmann C and Detmar M. Pathways targeting tumor lymphangiogenesis. Clin Cancer Res. 2006;12(23):6865–6868.
9. Kaur K, Sonkhya N, Bapna AS. Nodal Metastases From Laryngeal Carcinoma and Their Correlation With Certain Characteristics of the Primary Tumor. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;54(4):255-263.
10. Van der Molen L, Kornman AF, Latenstein MN, van den Brekel MW, Hilgers FJ. Practice of laryngectomy rehabilitation interventions: a prospective from Europe/the Netherlands. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;21(3):230-238.
11. Krmpotić- Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2.izd Medicinska naklada. Zagreb 2007; 276-283.
12. Bumber, Katić, Nikšić-Ivančić, Pegan, Petrić i sur. Otorinolaringologija. Naklada Ljevak. Zagreb 2004.
13. Sasaki CT, Kim YH. Anatomy and physiology of the larynx. U: Snow JB, Balenger JJ, ur. Ballanger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 16. izd. Hamilton: BC Decker Inc; 2003.
14. Lin HW, Bhattacharyya N. Staging and survival analysis for nonsquamous cell carcinomas of the larynx. Laryngoscope 2008;118:1003–1013.

15. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55(2):74–108.
16. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P. Cancer incidence in five continents Vol.9. IARSC scientific publications No 160, Lyon; 2007.
17. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII. IARC Press: Lyon; 2003.
18. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, ur. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute.
19. Šekerija M, Bubanović L, Novak P, Šelendić Đ, Lončar J, Čukelj P. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. 2014;(39):1–44.
20. Rosso M, Kraljik N, Mihaljević I, Širić L, Šoš D, Vranješ Ž. Epidemiology of laryngeal cancer in Osijek-Baranja County (Eastern Croatia). Coll Antropol. 2012;36(2):107-110.
21. Cattaruzza MS, Maisonneuve P, Boyle P. Epidemiology of laryngeal cancer. Oral Oncol Eur J Cancer. 1996;32B:293-305.
22. Cosetti M, Yu G-P, Schantz SP. Five-Year Survival Rates and Time Trends of Laryngeal Cancer in the US Population. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008.
23. Isayeva T, Li Y, Maswahu D, Brandwein-Gensler M. Human papillomavirus in non-oropharyngeal head and neck cancers: a systematic literature review. Head Neck Pathol. 2012;6(l1):104-120.
24. Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabianova E, Fletcher T, et al. Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in Central and Eastern Europe. Am J Epidemiol. 2006;164(4):367–75.
25. Ramroth H, Ahrens W, Dietz A, Becher H. Occupational asbestos exposure as a risk factor for laryngeal carcinoma in a population based case control study from Germany. Am J Ind Med 2011;54(7):510–4.
26. Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP, Dal ML, et al. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Int J Cancer 2009;124(2):394–401.
27. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. Lyon: IARC Press; 2005, str.107-208.
28. Robins KC. Osnove patologije. 2. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2000: str.435-436.

29. Turić M, Kolarić K, Eljuga D. Klinička onkologija. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 1996: str. 419-423.
30. McGavran MH, Bauer WC, Ogura JH. The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. Cancer 1961;14:55-66.
31. Barnes L. Surgical Pathology of the Head and Neck. 2.izd. New York: Marcel Dekker;2001.
32. Teymoortash A, Werner JA. Value of neck dissection in patients with cancer of the parotid gland and a clinical N0 neck. Onkologie. 2002;25(2):122-126.
33. Zeng R, Dai Q, Peng Z, Cai P, Hu W. Prediction of occult cervical lymph node metastasis in clinically negative supraglottic squamous cell carcinoma. Head Neck Oncol. 2012;4(3):3–9.
34. Jaspreet SB. Patterns of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer: implications towards prognosis and treatment. World J Pharm Med Res. 2016;2(4):216–23.
35. Weisman RA, Moe KS, Orloff LA. Neoplasms of the larynx and laryngopharynx. U: Snow JB, Balenger JJ, ur. Ballanger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery 16th ed. Hamilton: BC Decker Inc;2003.
36. Ferlito A, Rinaldo A. The pathology and management of subglottic cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2000;257:168-173.
37. Raitio La H. Epidemiology, Clinical Characteristics and Treatment Outcome of Laryngeal Cancer. 2000.
38. Jones TM, De M, Foran B, Harrington K, Mortimore S. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. J Laryngol Otol. 2016;130(2):75–82.
39. Greven D. W., 3rd Keyes, J. W., Jr. McGuirt, W. F. Watson, N. E., Jr. Case, L. D. KMW. Can positron emission tomography distinguish tumor recurrence from irradiation sequelae in patients treated for larynx cancer? Cancer J Sci Am. 1997;3(6):353–7.
40. Wittekind C, Greene FL, Hutter RVP i sur,ur. TNM Atlas. Berlin: Springer; 2004, str. 5-50.
41. Kordac P, Kalfert D, Smatanova K, Laco J, Vosmik M, Celakovsky P, et al. Discordance between Clinical and Pathological TNM Classifications in Patients with Oropharyngeal Cancer - Influence on Treatment and Prognosis. Klin Onkol. 2016;29(2):122–6.

42. Green FL, Page DL, Fleming ID i sur, ur. AJCC. Cancer Staging Manual. New York: Springer-Verlag; 2003.
43. Pearson BW, Woods RD, Hartman DE. Extended hemilaryngectomy for T3 glottic carcinoma with preservation of speech and swallowing. Laryngoscope. 1980;90:1950-1951.
44. Calais G. A rational choice for larynx preservation? The Oncologist. 2010;15(3):19-24.
45. Mutlu V, Ucuncu H, Altas E, Aktan B. The Relationship between the Localization, Size, Stage and Histopathology of the Primary Laryngeal Tumor with Neck Metastasis. Eurasian J Med. 2014;46(1):1–7.
46. Bottcher A, Dommerich S, Sander S, Olze H, Stromberger C, Coordes A, et al. Nodal yield of neck dissections and influence on outcome in laryngectomized patients. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2016;273(10):3321–9.
47. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128:751-758.
48. Rosai J. Ackerman`s surgical pathology. 7. izd. St. Louis: Mosby; 1989.
49. Ducic Y, Young L, McIntyre J. Neck dissection: past and present. Minerva Chir. 2010;65:45-58.
50. Ferlito A, Robbins KT, Shah JP, Medina JE, Silver CE, Al-Tamimi S, i sur. Proposal for a rational classification of neck dissections. Head Neck. 2011;33(3):445-450.
51. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, i sur. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;134:536-538.
52. Iovănescu GH, Poenaru M, Doroş C, Borugă O. Histopathological prognostic and risk factors in patients with laryngeal neoplasms. Rom J Morphol Embryol. 2013;54(4):1087–92.
53. Karatas E, Baysal E, Durucu C, Baglam T, Bayazit YA, Kanlikama M. Evaluation of the treatment results of laryngeal carcinoma: Our experience over 10 years. Turkish J Med Sci. 2012;42(2):1394–9.
54. Zhang S-Y, Lu Z-M, Luo X-N, Chen L-S, Ge P-J, Song X-H, et al. Retrospective Analysis of Prognostic Factors in 205 Patients with Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Who Underwent Surgical Treatment. 2013;8(4):e60157.

55. Li P, Hu W, Zhu Y, Liu J. Treatment and predictive factors in patients with recurrent laryngeal carcinoma: A retrospective study. Oncol Lett. 2015;10(5):3145–52.
56. Ivanković D, i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
57. Marušić M, i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
58. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H i sur. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;49:1374–1403.
59. Wiegand S. Evidence and evidence gaps of laryngeal cancer surgery. GMS curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2016;15:1–30.
60. Antonio JK, Menezes MB, Kavabata NK, Bertelli AAT, Kikuchi W, Gonçalves AJ. Selective neck dissection for treating node-positive necks in cases of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Sao Paulo Med J. 2008;126(2):112–28.
61. Liu T-R, Yang A-K, Chen F-J, Zeng M-S, Song M, Guo Z-M, et al. Survival and prognostic analysis of 221 patients with advanced laryngeal squamous cell carcinoma treated by surgery. Chin J Cancer. 2009;28(3):297–302.
62. Wyss A, Hashibe M, Chuang S-C, Lee Y-CA, Zhang Z-F, Yu G-P, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Am J Epidemiol. 2013;178(5):679–90.
63. Sawabe M, Ito H, Oze I, Hosono S, Kawakita D, Tanaka H, et al. Heterogeneous impact of alcohol consumption according to treatment method on survival in head and neck cancer: A prospective study. Cancer Sci. 2017;108(1):91–100.
64. Meadows GG, Zhang H. Effects of Alcohol on Tumor Growth, Metastasis, Immune Response, and Host Survival. Alcohol Res. 2015;37(2):311–22.
65. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, Negri E, Pasche C, Vaccarella S, Barzan L, Franceshi S. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. Cancer Causes Control. 2002;13(10):957-964.
66. Kiadaliri AA, Jarl J, Gavrilidis G, Gerdtham UG. Alcohol drinking cessation and the risk of laryngeal and pharyngeal cancers: a systematic review and meta-analysis. PloS One. 2013;8(3):e58158.
67. Markou K, Goudakos J, Triaridis S, Konstantinidis J, Vital V, Nikolaou A. The role of tumor size and patient's age as prognostic factors in laryngeal cancer. Hippokratia.

2011;15(1):75–80.

68. Mira E, Benazzo M, Rossi V, Zanoletti E. Efficacy of selective lymph node dissection in clinically negative neck. Otolaryngol - Head Neck Surg. 2002;127(4):279–83.
69. Gallo O, Sarno A, Baroncelli R, Bruschini L, Boddi V. Multivariate analysis of prognostic factors in T3 N0 laryngeal carcinoma treated with total laryngectomy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;128(5):654–62.
70. Goldson TM, Han Y, Knight KB, Weiss HL, Resto VA. Clinicopathological predictors of lymphatic metastasis in HNSCC: implications for molecular mechanisms of metastatic disease. J Exp Ther Oncol. 2010;8(3):211–21.
71. Ramroth H, Schoeps A, Rudolph E, Dyckhoff G, Plinkert P, Lippert B, et al. Factors predicting survival after diagnosis of laryngeal cancer. Oral Oncol. 2011;47(12):1154–8.
72. Ang KK. Larynx preservation clinical trial design: summary of key recommendations of a consensus panel. Oncologist 2010;15(3):25-9.
73. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clin Proc. 2016;91(3):386-96.
74. International agency for research on cancer. EUCAN. Contry factsheets: Croatia. Dostupno na http://eco.iarc.fr/eucan/Country.aspx?ISOCountryCd=191. Pristupljeno: 15. 6. 2017

10. ŽIVOTOPIS

Adela Vuković, studentica 6. godine

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij Medicine

Cara Hadrijana 10E, 31000 Osijek

Tel. +385-31-51-28-00

Datum i mjesto rođenja:

13. 01. 1993., Osijek

Kućna adresa:

Sjenjak 3, 31000 Osijek

Tel. +385-98-909-60-80

E-mail: adela.vukovic93@gmail.com

OBRAZOVANJE:

1999. – 2007. Osnovna škola „Mladost“, Osijek

2007. – 2016. Prva gimnazija Osijek

2011. – 2017. Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera

STIPENDIJE I NAGRADE:

2014. – 2015. – stipendija Grada Osijeka za deficitarna zanimanja

2015. – 2017. – stipendija Osječko – baranjske županije za deficitarna zanimanja

OSTALE AKTIVNOSTI:

2006. – 2007. – Aktivno volontiranje u udruzi „Mogu″ (terapijsko, rekreativno i športsko jahanje za osobe s posebnim potrebama)

2011. – student demonstrator na Katedri za anatomiju i neuroznanost Medicinskog fakulteta u Osijeku

2017. – član Hrvatskog crvenog križa