

lek. Anna Młodkowska

**Ocena węzła przedkrtaniowego u chorych z rakiem T1 i T2 głośni  
leczonych metodą laryngektomii rekonstrukcyjnej**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych  
w dyscyplinie medycyna**

Promotor: Prof. dr hab. med. Witold Szyfter

Katedra i Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu  
Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu



Wydział Lekarski I

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2019

**Słowa kluczowe w języku polskim**

węzeł chłonny przedkrtaniowy, laryngektomia rekonstrukcyjna, wczesny rak głośni

**Słowa kluczowe w języku angielskim**

prelaryngeal lymph nodes, reconstructive laryngectomy, early glottic cancer

## Spis treści

1. Wstęp.....	9
1.1 Epidemiologia raka krtani .....	9
1.2 Anatomia krtani i ważne dla patofizjologii szerzenia się nowotworu okolice krtani ....	10
1.3 Układ chłonny krtani .....	13
1.4 Układ chłonny szyi .....	14
1.5 Węzły chłonne przedkrtaniowe .....	16
1.6 Histopatologiczna charakterystyka raka krtani .....	16
1.7 Ocena stopnia zaawansowania raka krtani TNM .....	17
1.8 Charakterystyka raka piętra głośniowego krtani .....	21
1.9 Objawy raka głośni.....	21
1.10 Metody leczenia raka głośni .....	22
1.11 Niepowodzenia leczenia raka głośni .....	25
1.12 Definicja i znaczenie węzła wartownika .....	25
2. Cel .....	27
3. Materiały i metody .....	28
4. Wyniki.....	31
4.1 Węzeł przedkrtaniowy.....	31
4.2 Marginesy resekcji chirurgicznej .....	35
4.3 Przerzuty do węzłów chłonnych szyi poziomów I-V.....	37
4.4 Wznowa miejscowa.....	41
4.5 Wznowa węzłowa .....	44
4.6 Wyniki leczenia onkologicznego i analiza przeżyć .....	47
4.6.1 Zachowanie narządu.....	48
4.6.2 Przeżycia 3- i 5-letnie.....	50
5. Dyskusja .....	55

5.1	Obrazowanie węzła przedkrtaniowego .....	55
5.2	Rola węzła przedkrtaniowego dla rokowania w poszczególnych ogniskach pierwotnych raków głowy i szyi .....	56
5.3	Wpływ węzła przedkrtaniowego na wyniki leczenia wczesnego raka głośni.....	58
5.4	Wpływ innych czynników rokowniczych na wyniki leczenia wczesnego raka głośni ...	59
5.5	Wpływ dodatniego węzła przedkrtaniowego na postępowanie pooperacyjne.....	61
6.	Podsumowanie .....	62
7.	Wnioski .....	63
8.	Streszczenie .....	64
8.1	Streszczenie w języku polskim .....	64
8.2	Streszczenie w języku angielskim.....	66
9.	Piśmiennictwo .....	68

## Spis rycin

Rycina 1.	Schemat budowy krtani .....	11
Rycina 2.	Schemat podziału szyi na regiony/pola zgodnie z AHNS i AAO-HNS zgodnie z modyfikacją z 2008 roku .....	15
Rycina 3.	Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy techniką operacyjną a ryzykiem wystąpienia przerzutu w węźle przedkrtaniowym.....	32
Rycina 4.	Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy płcią a ryzykiem wystąpienia przerzutu w węźle przedkrtaniowym.....	33
Rycina 5.	Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy wiekiem pacjenta a ryzykiem wystąpienia przerzutu w węźle przedkrtaniowym.....	34
Rycina 6.	Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy statusem marginesu resekcji podczas pierwotnego zabiegu a ryzykiem wystąpienia wznowy węzłowej.....	36
Rycina 7.	Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy dodatnim marginesem resekcji chirurgicznej a ryzykiem wystąpienia wznowy miejscowej .....	37
Rycina 8.	Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy obecnością przerzutów w węzłach chłonnych szyi pól bocznych już podczas pierwotnego leczenia chirurgicznego a “ponownym” wystąpieniem przerzutów w węzłach głębokich szyi w okresie obserwacji pooperacyjnej .....	39
Rycina 9.	Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy rodzajem przeprowadzonego zabiegu a obserwowaną wznową miejscową w okresie „follow up”.....	42
Rycina 10.	Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy obecnością przerzutów w węźle przedkrtaniowym podczas pierwotnego zabiegu (VI+) a wystąpieniem wznowy miejscowej w okresie dalszej obserwacji .....	44
Rycina 11.	Graficzny schemat zależności pomiędzy obecnością przerzutów w węźle przedkrtaniowym podczas pierwotnego zabiegu (VI+) a wystąpieniem wznowy węzłowej (ww) w dalszej obserwacji po zabiegu laryngektomii rekonstrukcyjnej ...	46
Rycina 12.	Graficzny schemat zależności pomiędzy wiekiem pacjenta a ryzykiem wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych szyi.....	47
Rycina 13.	Graficzne przedstawienie zależności czasu przeżycia dla pacjentów z dodatnim i ujemnym węzłem przedkrtaniowym .....	49

Rycina 14.	Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy prawdopodobieństwem przeżycia a wystąpieniem przerzutów w węzłach chłonnych szyi już podczas pierwotnego zabiegu.....	51
Rycina 15.	Graficzne przedstawienie statystycznej zależności pomiędzy prawdopodobieństwem przeżycia u pacjentów z przerzutem w węźle przedkrtaniowym (Grupa 1) a pacjentami bez takiego przerzutu (Grupa 0).....	52
Rycina 16.	Graficzne przedstawienie statystycznej zależności pomiędzy prawdopodobieństwem przeżycia (czasem przeżycia) u chorych z zaobserwowaną w okresie „follow up” wznową procesu nowotworowego w układzie chłonnym szyi (Grupa 1) oraz u pacjentów wolnych od wznowy węzłowej (Grupa 0) .....	54

## Spis tabel

Tabela 1.	Stopień zaawansowania T raka głośni w klasyfikacji TNM .....	19
Tabela 2.	Stopień zaawansowania N w raku krtani wg klasyfikacji TNM .....	20
Tabela 3.	Dane epidemiologiczne pacjentów leczonych różnymi technikami laryngektomii rekonstrukcyjnej .....	29
Tabela 4.	Dane pacjentów z dodatnim węzłem przedkrtaniowym i całej grupy badanej .....	35
Tabela 5.	Zestawienie danych z badań histopatologicznych z materiału operacyjnego .....	38
Tabela 6.	Współzależności pomiędzy wynikami badań histopatologicznych uzyskanych po zabiegu: marginesów chirurgicznych, preparatów węzłowych z poziomów bocznych szyi i węzła przedkrtaniowego a wynikami leczenia.....	40
Tabela 7.	Procentowa zależność pomiędzy obecnością przerzutów w węźle przedkrtaniowym podczas pierwotnego zabiegu (VI+) a wystąpieniem wznowy miejscowej w okresie dalszej obserwacji.....	43
Tabela 8.	Przedstawia procentową zależność pomiędzy obecnością przerzutów w węźle przedkrtaniowym podczas pierwotnego zabiegu (VI+) a wystąpieniem wznowy węzłowej (ww) w dalszej obserwacji po zabiegu laryngektomii rekonstrukcyjnej ...	45

## Wykaz stosowanych skrótów

HPV	- human papilloma virus (wirus brodawczaka ludzkiego)
AHNS	- American Head and Neck Society (Amerykańskie Towarzystwo Głowy i Szyi)
AAO-HNS	- American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (Amerykańska Akademia Otolaryngologii - Chirurgii Głowy i Szyi)
WHO	- World Health Organization (Światowa Organizacja Zdrowia)
G1	- rak wysokodojrzały
G2	- rak średniodojrzały
G3	- rak niskodojrzały
TNM	- Classification of malignant tumors = stopień zaawansowania klinicznego nowotworu: T-tumor (guz), N-nodes (węzły chłonne), M-metastases (przerzuty)
cTNM	- klasyfikacja zaawansowania klinicznego nowotworu ustalona przed rozpoczęciem leczenia
pTNM	- klasyfikację zaawansowania pooperacyjnego nowotworu, patomorfologicznego
UICC/AJCC	- Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer
CND	- comprehensive neck dissection (kompleksowe usunięcie węzłów chłonnych szyi regionów I-V (dawniej MRND))
RND	- radical neck dissection (radykalna limfadenektomia szyjna)
MRD	- modified radical neck dissection (zmodyfikowana radykalna limfadenektomia szyjna)
CHP	- laryngektomia nadpierzścienna z krikohyoidopeksją
CHEP	- laryngektomia nadpierzścienna z krikohyoidoepiglotopeksją
DN	- delphian node (węzeł Delficki)
p+	- margines pozytywny
p-	- margines negatywny
KT	- tomografia komputerowa
MRI	- magnetic resonance imaging (rezonans magnetyczny)
IMRT	- intensity modulated radiation therapy (radioterapia modulacją intensywności wiązki)



## 1. Wstęp

### 1.1. Epidemiologia raka krtani

Raki płaskonabłonkowe krtani stanowią w Polsce 4 % wszystkich nowotworów u mężczyzn i 0,5 % u kobiet. Zachorowalność według Krajowego Rejestru Nowotworów wynosi około 2000 przypadków rocznie, czyli blisko 2,5 % wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe w naszym kraju. W drugiej połowie XX wieku współczynnik umieralności na raka krtani szybko wzrastał, co wiązało się z modą i powszechnością palenia papierosów [13, 65, 143]. Od lat 90-tych obserwuje się powolną tendencję spadkową współczynników zachorowalności i umieralności. Nowotwory krtani możemy podzielić w zależności od lokalizacji guza na nadgłośniowe, głośniowe, podgłośniowe oraz przezgłośniowe. Dominująca jest postać głośniowa, która według najnowszych danych stanowi 47 % raków krtani [47, 65, 68, 107].

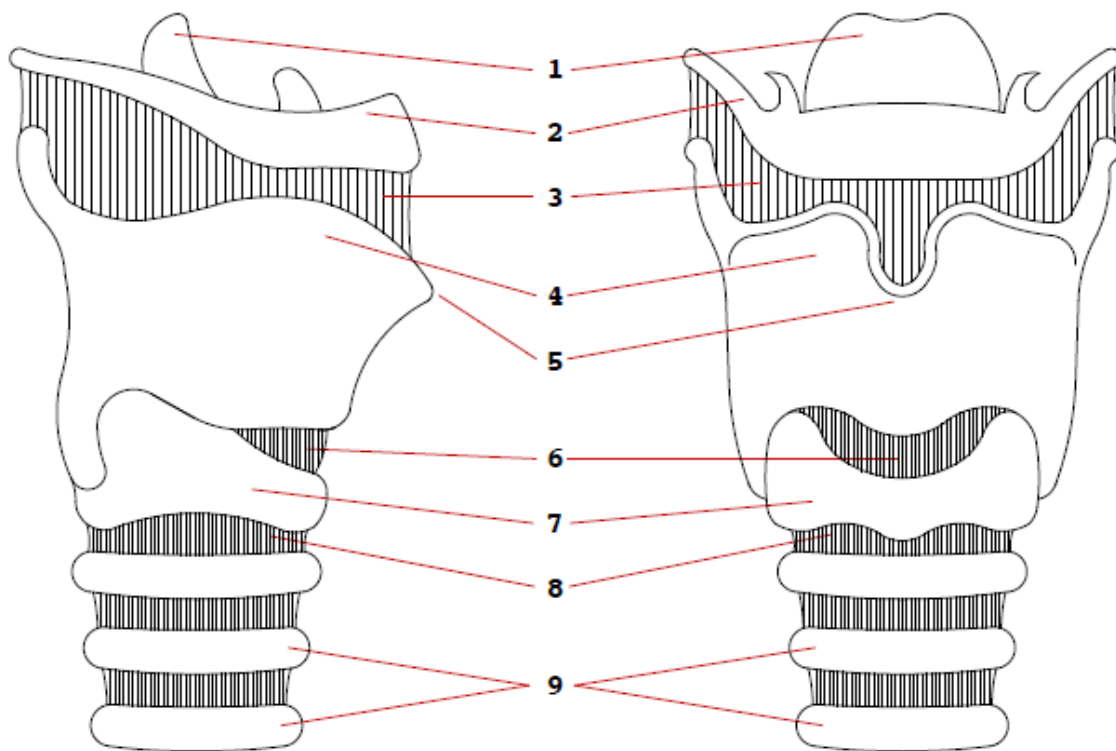
Również z rejonami geograficznymi związane są różnice w zapadalności, umieralności oraz różnice w pierwotnym umiejscowieniu raka krtani. Przykładowo w Japonii pierwotne umiejscowienie w obrębie głośni szacuje się na 60%, w Ekwadorze 67%, zaś w Australii nawet 70%. Obserwujemy w ostatnich latach tendencję do „przesuwania” się pierwotnej lokalizacji raka krtani z jej środkowego piętra na obrzeża, zwłaszcza do nadgłośni. Niesie to ze sobą niestety gorsze rokowania co do losów chorego, głównie przez tendencję do naciekania struktur sąsiednich, np. przełyku przez raki górnego piętra krtani [3, 13, 54, 58, 144].

Raki krtani należą do nowotworów tytonio- i alkoholozależnych. Zarówno dym tytoniowy jak i spożywanie alkoholu, zwłaszcza wysokoprocentowego uważa się za podstawowe czynniki ryzyka wystąpienia raka krtani. W przypadku narażenia na oba te czynniki równocześnie obserwujemy wielokrotnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka krtani, według niektórych badań nawet pięćdziesięciokrotnie. Spożywanie wysokoprocentowego alkoholu powoduje wystąpienie przewlekłego zapalenia błony śluzowej gardła i krtani, co w swoim następstwie daje łatwiejszą i głębszą penetrację karcynogenów z dymu papierosowego [107, 143]. Kolejny czynnik ryzyka wystąpienia raka płaskonabłonkowego może stanowić zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) [5, 42, 73, 129].

1.2. Anatomia prawidłowa krtani ze szczególnym uwzględnieniem punktów istotnych dla patofizjologii szerzenia się nowotworów.

Budowa anatomiczna i patofizjologia narządu warunkują zainicjowanie, progresję i rokowanie w przypadku choroby nowotworowej rozwijającej się w danym narządzie. Nowotwór rozwija się miejscowo z różną dynamiką, zależną od barier tkankowych. Szerzy się drogą naczyń chłonnych dając przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Komórki nowotworowe przenikają do naczyń krwionośnych, dając przerzuty odległe. Stąd tak istotna jest znajomość budowy anatomicznej ze szczególnym uwzględnieniem układu chłonnego narządu i spływu chłonki do węzłów regionu.

Szkielet krtani tworzą trzy chrząstki nieparzyste i trzy parzyste. Do chrząstek nieparzystych zaliczamy: chrząstkę pierścieniową, chrząstkę tarczową i chrząstkę nagłośniową. Wśród chrząstek parzystych wyróżniamy: chrząstki nalewkowate, chrząstki rożkowate i chrząstki klinowate. Najniżej znajduje się chrząstka pierścieniowa. Ma kształt sygnetu, zbudowana jest z przedniej, węższej części – łuku oraz szerszej części tylnej o kształcie czterościennej płytki. Na jej powierzchni znajdują się powierzchnie stawowe dla połączenia z chrząstkami nalewkowatymi i rogami dolnymi chrząstki tarczowej. Powyżej chrząstki pierścieniowej leży chrząstka tarczowata. Chrząstki te połączone są więzadłem pierścienno-tarczowym. Chrząstka tarczowata zbudowana jest z dwóch płytek: prawej i lewej, które są połączone ze sobą pod kątem otwartym ku tyłowi. Tylny brzeg każdej płytki jest zaokrąglony, zgrubiały i przechodzi ku górze w róg górny, który łączy się przez więzadło tarczowo-gnykowe boczne z kością gnykową. Ku dołowi tylny brzeg płytki przechodzi w róg dolny. Chrząstka tarczowata ku górze łączy się z kością gnykową poprzez błonę tarczowo-gnykową. Jest ona rozpostarta pomiędzy jej górnym brzegiem a brzegiem tylnym trzonu kości gnykowej i jej rogami większymi. Chrząstka nagłośniowa leży ku tyłowi od nasady języka, stanowi chrzęstne podłoże nagłośni. Kształtem zbliżona do łyżki do butów. Jej zwężony dolny odcinek nosi nazwę szypuły nagłośni, która łączy się z powierzchnią tylną (wewnętrzną) kąta chrząstki tarczowej poprzez więzadło tarczowo-nagłośniowe. Chrząstki nalewkowate są parzyste, mają kształtostrosłupa trójściennego i położone są w tylnej części krtani, na brzegu górnym płytki chrząstki pierścieniowej. Chrząstki krtani z wiekiem kostnieją. Nigdy nie kostnieje jednak chrząstka nagłośniowa oraz wyrostki głosowe chrząstek nalewkowatych. Schemat budowy krtani został przedstawiony na rycinie nr 1.



Rycina 1. Schemat budowy krtani (1- nagłośnia, 2- kość gnykowa, 3- błona tarczowo-gnykowa, 4- chrząstka tarczowata, 5- wyniosłość tarczowa, 6- więzadło pierścienno-tarczowe, 7- chrząstka pierścieniowata, 8- więzadło pierścienno- tchawicze, 9- chrząstki tchawicy)

Poza szkieletem chrzęstnym krtani tworzą także mięśnie, które czynnościowo możemy podzielić na cztery grupy:

- Mięśnie rozwierające szparę głośni (m. pierścienno-nalewkowy tylny)
- Mięśnie zwierające szparę głośni (m. pierścienno-nalewkowy boczny, m. tarczowo-nalewkowy, m. nalewkowy)
- Mięśnie napinające więzadła głosowe (m. głosowy, m. pierścienno-tarczowy)
- Mięśnie regulujące szerokość wejścia do krtani (m. tarczowo-nagłośniowy, m. nalewkowo-nagłośniowy, m. pierścienno-nagłośniowy)

Unaczynienie krtani pochodzi od trzech par tętnic zespalaających się ze sobą. Są to tętnice krtaniowe górne od tętnic tarczowych górnych, gałęzie pierścienno-tarczowe również od tętnic

tarczowych górnych i tętnice krtaniowe dolne od tętnic tarczowych dolnych. Odpływ krwi żyłnej z krtani odbywa się za pośrednictwem drobnych żył, które w błonie podśluzowej łączą się w sploty i dalej towarzyszą tętnicom.

Unerwienie czuciowe krtani pochodzi od gałęzi wewnętrznych nerwów krtaniowych górnych zaopatrujących błonę śluzową przedsionka i piętra środkowego krtani. Nerwy krtaniowe dolne, od nerwów krtaniowych wstecznych unerwiają błonę śluzową krtani na odcinku poniżej szpary głośni. Mięsień pierścienno-tarczowy unerwiany jest przez gałąź zewnętrzną nerwu krtaniowego górnego. Pozostałe mięśnie krtani unerwiane są przez nerwy krtaniowe dolne.

Krtań dzieli się na trzy piętra: nadgłośniowe, głośniowe i podgłośniowe. Piętro nadgłośniowe sięga od wejścia do krtani, czyli od fałdów nalewkowo-nagłośniowych do poziomu fałdów przedsionkowych. Poziom głośni tworzą fałdy głosowe, wargi głosowe i szpara głośni. Dolne piętro sięga od fałdów głosowych ku dołowi do poziomu górnego brzegu pierwszej chrząstki tchawicy, gdzie bez wyraźnej granicy przechodzi w tchawicę.

Dla lepszego zrozumienia patologii procesów toczących się w obrębie krtani wyróżniono kilka okolic anatomicznych:

- przestrzeń nagłośniowa - pomiędzy śluzówką nadgłośniowego piętra krtani a błoną czworokątną
- przestrzeń podgłośniowa – od dolnego marginesu fałdu głosowego do dolnego brzegu chrząstki pierścieniowatej (miejsce potencjalnego szerzenia się nowotworu, wypełniona włóknisto-elastyczną tkanką łączną pomiędzy błoną śluzową a stożkiem elastycznym)
- przestrzeń przednagłośniowa - wypełniona tkanką łączną przestrzeń ograniczona od góry przez więzadło gnykowo-nagłośniowe, od przodu przez błonę tarczowo-gnykową i chrząstkę tarczową, od tyłu przez chrząstkę nagłośni i więzadło tarczowo-nagłośniowe
- przestrzeń przygłośniowa - sąsiaduje z kieszonką krtaniową, poniżej poziomu błony śluzowej kieszonki krtaniowej ograniczona jest przez stożek ścięgnisty, a bocznie przez chrząstkę tarczową, powyżej kieszonki błona czworokątna oddziela ją od przestrzeni przednagłośniowej. Tylnym ograniczeniem jest błona śluzowa zachyłka gruszkowatego, ku dołowi i bocznie przechodzi w przestrzeń pierścienno-tarczową. To ważny klinicznie i praktycznie obszar. Ma istotny wpływ na rozprzestrzenianie

się nowotworu wewnątrz krtani, ponieważ pozbawiony jest barier naczyniowych, immunologicznych czy strukturalnych, utrudniających rozwój guzów tej okolicy [9, 57, 137].

### 1.3. Układ chłonny krtani

Kliniczny przebieg raków krtani, możliwość wystąpienia przerzutów i ich lokalizacja związane są z anatomią krtani oraz anatomią układu chłonnego szyi. Zależą od lokalizacji pierwotnej nowotworu, obecności naczyń limfatycznych oraz barier anatomicznych na drodze szerzenia się guza. Naciek pierwotny raka może rozprzestrzeniać się kilkoma drogami: przez ciągłość obejmując błonę śluzową i podśluzową, może także naciekać wzdłuż osłonek nerwów oraz szerzyć się poprzez naczynia krwionośne i limfatyczne [10, 19, 31, 35, 90, 136].

Układ chłonny w obrębie krtani tworzy sieć powierzchniową błony śluzowej, której naczynia są drobne i delikatne. W warstwach głębszych naczynia limfatyczne są grubsze. Cała ta sieć naczyń tworzy połączenia pomiędzy piętrami i stronami krtani. Bardzo delikatne naczynia limfatyczne fałdów głosowych przebiegają wzdłuż ich powierzchni i łączą się pomiędzy sobą mostkami. Tylko w obrębie spoidel: przedniego i tylnego istnieją połączenia limfatyczne pomiędzy środkowym a dolnym piętrzem krtani. Z obszaru głośni chłonka spływa do węzłów chłonnych przedkrtaniowych. Głęboka sieć chłonna łączy się w naczynia zbiorcze. Z górnego i środkowego odcinka nagłośni chłonka odprowadzana jest przez dwa naczynia zbiorcze, z dolnego odcinka przez pojedyncze naczynie przebiegające w kierunku fałdu nalewkowo-nagłośniowego. W przypadku ucisku na te naczynia może dojść do zastoju a nawet odwrócenia kierunku przepływu chłonki, która w takim przypadku może spływać do przeciwnych węzłów chłonnych szyi [49, 53, 71, 113].

Ze względu na ubogą sieć naczyń chłonnych raki głośni dają przerzuty rzadziej niż raki krtani o innej lokalizacji. Wyjątkiem są guzy, których naciek obejmuje spoidło przednie. Pierwszą stacją spływu chłonki są węzły chłonne przedkrtaniowe, przytchawicze oraz węzły głębokie żyły szyjnej (poziom II) [50, 90, 97, 141].

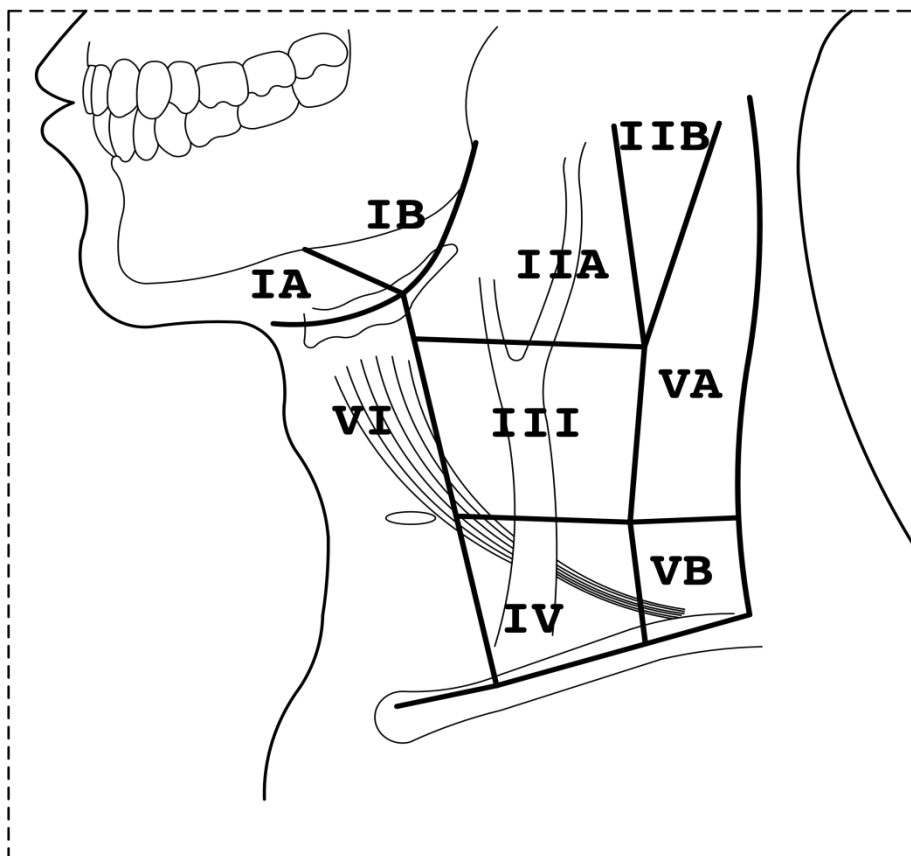
#### 1.4. Układ chłonny szyi

Węzły chłonne głowy i szyi stanowią 1/3 wszystkich węzłów chłonnych w organizmie człowieka. Anatomicznie dzielimy je na trzy grupy: węzły chłonne głowy, węzły chłonne szyjne przednie i węzły chłonne szyjne boczne. Kliniczny podział szyi na regiony ograniczane przez struktury anatomiczne i charakterystyczne punkty topograficzne uwzględnia również kierunki szerzenia się przerzutów na szyi w zależności od ogniska pierwotnego nowotworu. Podział szyi na regiony został ujednoczony przez Amerykańskie Towarzystwo Głowy i Szyi (AHNS) we współpracy z Amerykańską Akademią Otolaryngologii – Chirurgii Głowy i Szyi (AAO-HNS). Ostatnia modyfikacja z 2008 roku wyróżnia siedem regionów (zwanymi też polami), z czego regiony I, II i V zostały dodatkowo podzielone na subregiony.

- Region IA: zawarty pomiędzy przednimi brzuściami obu mięśni dwubrzuścowych, poniżej trzonu żuchwy i powyżej kości gnykowej, jest nieparzysty, zawiera węzły chłonne podbródkowe.
- Region IB: ograniczany przez tylny i przedni brzusiec mięśnia dwubrzuścowego, trzon żuchwy oraz kość gnykową, zawiera węzły chłonne podżuchwowe.
- Region IIA: zawiera węzły chłonne ku przodowi od mięśnia rylcowo-gnykowego, wzdłuż żyły szyjnej wewnętrznej.
- Region IIB: węzły chłonne znajdujące się ku tyłowi od mięśnia rylcowo-gnykowego, w bezpośrednim sąsiedztwie gałęzi zewnętrznej nerwu dodatkowego.
- Region III: węzły chłonne wzdłuż środkowej części żyły szyjnej wewnętrznej, od rozwidlenia tętnicy szyjnej wspólnej ku dołowi do skrzyżowania mięśnia łopatkowo-gnykowego z żyłą szyjną wewnętrzną.
- Region IV: węzły chłonne dolnego odcinka żyły szyjnej wewnętrznej, od wysokości mięśnia łopatkowo-gnykowego do poziomu obojczyka.
- Region V: węzły chłonne tzw. trójkąta bocznego szyi ograniczanego przez przedni brzeg mięśnia czworobocznego, tylny brzeg mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego i obojczyk. Podzielony jest dodatkowo na:
  - Region VA: zawiera węzły chłonne regionu V leżące powyżej płaszczyzny wyznaczonej przez dolny brzeg chrząstki pierścieniowatej.

- Region VB: zawiera węzły chłonne leżące poniżej płaszczyzny poprowadzonej wzdłuż dolnego brzegu chrząstki pierścieniowatej.
- Region VI: ograniczany przez kość gnykową, wcięcie szyjne rękodości mostka oraz obustronnie przez tętnicę szyjną wspólną, zawierają węzły chłonne przedkrtaniowe, przytchawicze, przedtchawicze, przytarczycowe i węzły nerwu krtaniowego wstecznego.
- Region VII: wyznaczany przez górny brzeg mostka, do poziomu pnia ramienno-głowego zamostkowo i obustronnie bocznie przez tętnice szyjne wspólne, zawiera węzły chłonne śródpiersia górnego [9, 30, 31, 97, 131].

Schemat podziału szyi na regiony/pola przedstawia rycina nr 2.



Rycina 2. Schemat podziału szyi na regiony/pola zgodnie z AHNS i AAO-HNS zgodnie z modyfikacją z 2008 roku.

## 1.5. Węzły chłonne przedkrtaniowe

Węzły chłonne przedkrtaniowe zgodnie z przedstawionym podziałem należą do grupy węzłów chłonnych szyjnych przednich, do poziomu węzłowego VI, czyli węzłów otaczających trzewia szyi w linii środkowej. Zazwyczaj spotykamy tu węzeł nieparzysty w linii środkowej na więzadle pierścienno-tarczowym lub na łuku chrząstki pierścieniowatej. Mogą one występować w liczbie kilku i wtedy układają się nieco bardziej bocznie na więzadle pierścienno-tarczowym. Węzeł przedkrtaniowy nazywany jest węzłem Delfickim. Nazwa pochodzi od delfickiej kapłanki Pytii, która to według mitologii w świątyni Apollina w Delfach siadywała na trójnogu i w narkotycznych oparach przepowiadała przyszłość.

Dowodzono, że od statusu tego węzła mogą zależeć losy chorych na nowotwory gruczołu tarczowego, tchawicy i krtani. Węzły przedkrtaniowe swoim obszarem spływu obejmują spoidło przednie z przednim odcinkiem fałdów głosowych oraz okolicę podgłośniową. Poprzez połączenia rezerwowe w warunkach patologicznych może do nich spływać chłonka z okolicy nadgłośniowej, górnego odcinka tchawicy, płatów tarczycy oraz jej cieśni. Węzeł Delficki posiada obustronne połączenia z węzłami chłonnymi okołotchawicznymi, nadobojczykowymi, śródpiersiowymi oraz położonymi wzdłuż dolnego odcinka żyły szyjnej wewnętrznej [11, 15, 26, 43, 72, 89, 91, 139].

Kliniczny i histopatologiczny status węzłów chłonnych szyi w przebiegu procesu nowotworowego jest uważany za istotny czynnik prognostyczny w raku krtani. Mimo ogromnego postępu w dziedzinie onkologii nadal wystąpienie przerzutów do węzłów chłonnych jest główną przyczyną niepowodzeń w leczeniu chorych na raka krtani [17, 59, 66, 75, 76, 85, 93, 125, 132].

## 1.6. Histopatologiczna charakterystyka raka krtani

Rak płaskonabłonkowy dzieli się na wczesną postać, czyli raka przedinwazyjnego oraz na raka inwazyjnego. Rak przedinwazyjny (carcinoma in situ, carcinoma praeinvasivum, carcinoma intraepitheliale) ograniczony jest do błony śluzowej i nie przekracza błony podstawnej nabłonka. Inwazyjny zaś jest rakiem naciekającym i może się dalej rozprzestrzeniać, ponieważ przekracza błonę podstawną. Na podstawie cech dojrzałości komórek nowotworu określa się stopień złośliwości histologicznej raka inwazyjnego. Stosuje się trzystopniowy podział dla oceny



złośliwości raka, zalecany przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization, WHO):

- Rak wysokodojrzały (G1) o wysokim stopniu zróżnicowania komórek przypominających pewnymi elementami prawidłowe komórki. Charakterystyczne jest wytwarzanie tzw. pereł rogowych, liczba figur podziału jest niska a układ warstw zbliżony do prawidłowego.
- Rak średniodojrzały (G2) to forma przejściowa pomiędzy G1 a G3. Liczba figur podziału jest liczniejsza niż w stadium G1, a układ warstwowy bardziej nieuporządkowany.
- Rak niskodojrzały (G3) o całkowicie chaotycznym układzie atypowych komórek, liczba figur podziału komórek jest bardzo wysoka, komórki są wielojądrzaste, słabo zróżnicowane.

W niektórych przypadkach nie można określić cechy G i w takich przypadkach stopień zróżnicowania określa się jako Gx [6, 23, 41, 52].

Złośliwe nowotwory krtani pochodzenia innego niż nabłonkowe są rzadko spotykane [14, 92].

### 1.7. Ocena stopnia zaawansowania raka krtani TNM

Ocena zaawansowania procesu nowotworowego opiera się na klasyfikacji klinicznej TNM (tumor-node-metastasis) oceniającej trzy dane: zaawansowanie miejscowe guza z uwzględnieniem lokalizacji (cecha T), stan lokoregionalnych węzłów chłonnych (cecha N) i obecność przerzutów w narządach odległych (cecha M). W ocenie TNM raka krtani podstawą jest badanie laryngologiczne wraz z oceną układu chłonnego szyi. Ocena obecności przerzutów w węzłach chłonnych ma zasadnicze znaczenie dla wyboru właściwej metody leczenia oraz stanowi istotny rokowniczo czynnik w monitorowaniu pacjenta po zakończonym leczeniu onkologicznym. W odniesieniu do nabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi stosuje się klasyfikację zaawansowania klinicznego (cTNM) ustaloną przed rozpoczęciem leczenia oraz klasyfikację zaawansowania pooperacyjnego, patomorfologicznego (pTNM) uwzględniającą wyniki badania histopatologicznego ogniska nowotworowego i usuniętych węzłów chłonnych. Jest ona rekomendowana przez Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) [40, 116]. Ostatnia, ósma już modyfikacja tej klasyfikacji została opublikowana w 2017 roku. Ocenę według klasyfikacji pTNM można przeprowadzić jedynie u chorych po doszczętnym leczeniu chirurgicznym, na podstawie badania patomorfologicznego. Kategorie pT,

pN i pM odpowiadają kategoriom klinicznym T, N i M. Cechę pN0 można określić, jeśli w usuniętym materiale po zabiegu selektywnym (grupy I, II, III węzłów chłonnych szyi) znaleziono przynajmniej 6 węzłów chłonnych. W przypadku usunięcia wszystkich grup węzłowych szyi (regiony I–V) typu CND (comprehensive neck dissection), dawniej MRND (modified radical neck dissection), lub radykalnej limfadenektomii (RND, radical neck dissection) określenie cechy pN powinno się opierać na ocenie przynajmniej 10 węzłów chłonnych. Usuwane węzły chłonne powinny być w trakcie zabiegu wyraźnie oznakowane w celu ustalenia dokładnej lokalizacji przerzutów. Dzięki temu lepiej można zaplanować postępowanie onkologiczne uzupełniające leczenie chirurgiczne [8, 28, 43, 64, 96, 108, 110, 118, 133, 143].

Dla raków krtani poziomu głośni klasyfikacja ogniska pierwotnego określa stopień zaawansowania T1 jako guz ograniczony do jednego lub obu fałdów głosowych, których ruchomość jest zachowana i mogący naciekać spoidło przednie lub tylne. Dla uściślenia zakresu rozległości guza wyodrębniono grupę nowotworów oznaczonych jako T1a, gdzie guz ograniczony jest do jednego fałdu głosowego oraz grupę T1b, w której guz zajmuje oba fałdy. Stopień zaawansowania T2 określa nowotwory naciekające górne piętro krtani lub okolicę podgłośniową bądź powodujące upośledzenie ruchomości fałdów głosowych. Guzy klasyfikowane jako grupa T3 ograniczone są do krtani powodując unieruchomienie fałdów głosowych lub naciekające przestrzeń okołogłośniową albo płytko, ogniskowo naciekające chrząstkę tarczowatą. Nowotwory o najwyższym stopniu zaawansowania miejscowego należą do grup T4a i T4b. W stopniu T4a guz rozlegle nacieka chrząstkę tarczowatą, przechodząc przez jej warstwę zewnętrzną, może naciekać tkanki położone poza krtanią, np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie lub zewnętrzne mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebienne-językowy, rylcowo-gnykowy), mięśnie podgnykowe, tarczycę czy przełyk. W stopniu T4b guz nacieka przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury górnego śródpiersia. Podział przedstawiony jest w tabeli nr 1.

Tabela 1. Stopień zaawansowania T raka głośni w klasyfikacji TNM.

Stopień T	Struktury objęte naciekiem raka	Ruchomość fałdów głosowych
T1a	Jeden fałd głosowy	prawidłowa
T1b	Oba fałdy głosowe	prawidłowa
T2	Nadgłośnia lub podgłośnia	prawidłowa lub upośledzona
T3	Struktury krtani	unieruchomienie
	Przestrzeń okołogłośniowa Chrzątka tarczowata (ogniskowo, płytko)	
T4a	Chrzątka tarczowata (rozległe) Chrzątka pierścieniowata Tchawica Tarczycza Przełyk Mięśnie języka Mięśnie przedkrtaniowe Mięśnie podgnykowe	
T4b	Tętnica szyjna wewnętrzna Śródpiersie górne Przestrzeń przedkręgowa	

Równie ważne jak określenie miejscowego zaawansowania nowotworu dla wyboru właściwej metody leczenia jest określenie obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Służy temu parametr N w klasyfikacji TNM. Nx oznacza niemożność oceny regionalnych węzłów chłonnych. Stopień N0 oznacza brak przerzutów do układu chłonnego. Stopień N1 oznacza przerzut w pojedynczym węzle chłonnym zlokalizowany po stronie guza, o średnicy do 3 cm w największym wymiarze. Grupa zaawansowania węzłowego N2 dla dokładnej oceny została podzielona na trzy podgrupy. Grupa N2a obejmuje pojedynczy węzeł chłonny

przerzutowy po stronie guza o średnicy pomiędzy 3 a 6 cm. Stopień zaawansowania N2b określa przerzuty do wielu węzłów chłonnych po stronie guza o średnicy do 6 cm w największym wymiarze, zaś stopień N2c przerzuty obustronne lub do węzłów chłonnych po stronie przeciwnej o średnicy do 6 cm. Ostatnie, najwyższe stadium zaawansowania określane jako N3 obejmuje przerzuty węzłowe o średnicy powyżej 6 cm. W tabeli nr 2 przedstawiono kryteria oceny stopnia N w raku krtani.

Tabela 2. Stopień zaawansowania N w raku krtani wg klasyfikacji TNM.

Stopień N			
N1	1 węzeł chłonny	po stronie guza	średnica < 3 cm
N2a	1 węzeł chłonny	po stronie guza	średnica 3-6 cm
N2b	>1 węzła chłonnego	po stronie guza	średnica < 6 cm
N2c	>1 węzła chłonnego	obustronnie lub po str. przeciwnej	średnica < 6 cm
N3			średnica > 6 cm

Cecha M, czyli ocena przerzutów odległych może być określona jako Mx, gdy nie można ocenić przerzutów odległych, M0 gdy brak przerzutów odległych i M1 w sytuacji gdy stwierdza się obecność przerzutów w narządach odległych.

Na podstawie oceny TNM określamy również stopień zaawansowania klinicznego [21, 92]:

- Stopień 0 – TisN0M0
- Stopień I – T1N0M0
- Stopień II – T2N0M0
- Stopień III – T3N0, T1N1, T2N1, T3N1, zawsze M0
- Stopień IV a – T1, T2, T3 przy N2; T4aN0, N1, N2 zawsze M0
- Stopień IV b – T4b każde N; każde T i N3, zawsze M0
- Stopień IV c – każde T, każde N, M1

Od stopnia zaawansowania nowotworu w klasyfikacji TNM a tym samym stadium zaawansowania klinicznego oraz od stanu ogólnego pacjenta zależy sposób postępowania terapeutycznego: chirurgicznego i onkologicznego [4, 16, 22, 24, 33, 84, 104, 106, 115, 119].

## 1.8. Charakterystyka raka głośni

Nowotwory powstające na wolnym brzegu fałdu głosowego rozprzestrzeniają się wzdłuż tego brzegu wciągając w proces nowotworzenia przestrzeń Reinkego. Guzy tej okolicy są na ogół dobrze zróżnicowane histopatologicznie i mają tendencję do zajmowania przedniej połowy fałdu głosowego oraz spoidła przedniego. Nowotwór rozrasta się w płaszczyźnie głośni oraz ku górze i ku dołowi przez okolicę podstrunową do piętra podgłośni. Rak poziomu głośni rozwijający się lub naciekający spoidło przednie może penetrować do chrząstki tarczowatej, ponieważ więzadło spoidła przedniego jest tzw. punktem zmniejszonej oporności dla rozprzestrzeniania się nacieku nowotworowego. Więzadło to stanowi pasmo tkanki łącznej włóknistej zaopatrzone w naczynia krwionośne i chłonne. Ulega ono poszerzeniu po obydwu stronach od linii pośrodkowej i łączy się z pozostałymi strukturami włóknistymi po tej samej stronie krtani. Stąd w momencie osiągnięcia spoidła przedniego przez naciek, rozrasta się on podśluzówkowo na stronę przeciwną przenikając do okolic: nadgłośniowej, podgłośniowej lub pozakrtaniowo. Penetracja nacieku nowotworowego w głąb poprzez więzadło głosowe i stożek elastyczny do mięśnia tarczowo-nalewkowego i przestrzeni przygłośniowej może wywoływać unieruchomienie lub ograniczenie ruchomości fałdu głosowego. Zaburzenia ruchomości fałdu głosowego może dawać również naciek innych mięśni wewnątrz krtani, wyrostka głosowego chrząstki nalewkowatej czy okolicy podgłośniowej [35, 49, 50, 53, 55, 63, 86, 90, 112, 113].

## 1.9. Objawy raka głośni

Pierwsze objawy raka głośni obserwuje się już we wczesnych stadiach zaawansowania klinicznego. Początkowo są to zaburzenia głosu, najczęściej o charakterze utraty dźwięczności, osłabienia siły głosu czy zmiany barwy. Typowym objawem guzów tej lokalizacji jest chrypka oraz narastająca duszność spowodowana obturacją światła krtani przez rosnący guz. Duszność początkowo pojawia się w trakcie wysiłku fizycznego (duszność wysiłkowa), a następnie z biegiem czasu i wzrostu masy guza duszność obserwujemy też w spoczynku (duszność spoczynkowa). Pojawia się świst krtaniowy, czyli stridor na skutek turbulentnego przepływu powietrza przez zwężoną nowotworowo krtani. Wraz z rozwojem nowotworu może też dojść do ucisku masy guza na chrząstkę tarczowatą lub do jej nacieku co klinicznie objawia się rozdęciem puszki krtani w badaniu [42, 141].

## 1.10. Metody leczenia raka głośni

Krtani jest narządem niezwykle ważnym dla funkcjonowania człowieka. Zapewnia ochronę dolnych dróg oddechowych, możliwość produkcji głosu i komunikacji. Pełni też funkcję podporową i aktywnie uczestniczy w akcie połykania. Całkowite usunięcie krtani ogromnie obniża jakość życia. Zgodnie z ideą zachowania narządu leczenie onkologiczne, poza radykalnością powinno także dawać pacjentowi szansę na normalne funkcjonowanie po zakończonym leczeniu. Leczenie metodą laryngektomii rekonstrukcyjnej daje pacjentowi szansę zarówno na wyleczenie jak i zachowanie podstawowych funkcji krtani [22, 23, 32, 78, 98].

W ostatnich latach znacznie zmieniło się podejście do leczenia raków głośni, zwłaszcza w najniższym stopniu zaawansowania, czyli T1 i T2. Otwarte techniki chirurgiczne, czyli otwarte laryngektomie częściowe zostały w pewnym stopniu zastąpione zabiegami endoskopowymi z użyciem promienia laserowego. Za równorzędną metodę leczenia wczesnych raków tej lokalizacji obok chirurgii uznaje się także radioterapię. Ta ostatnia opcja terapeutyczna wiąże się jednak z ryzykiem powstania odczynu popromiennego tkanek w obszarze napromienianym oraz z ryzykiem indukowania kolejnego nowotworu. Podejmując decyzję co do wyboru metody leczenia należy uwzględnić wiele czynników dotyczących pacjenta i jego choroby [4, 14, 84, 127].

Jedną z metod leczenia chirurgicznego wczesnych raków głośni w stopniu zaawansowania T1 i T2 jest laryngektomia rekonstrukcyjna. Do tej grupy zabiegów należą laryngektomie częściowe pionowe i poziome. Techniki operacyjne takie jak laryngektomie przezgłośniowe wg Calero, wg Sedlačka-Tuckera czy laryngektomie nadpierzścienne z krikohyoidopeksją (CHP) i krikohyoidoepiglotopeksją (CHEP) są zgodne z ideą zachowania narządu. Są one alternatywą dla okaleczającej laryngektomii całkowitej u pacjentów z pierwotnym rakiem krtani w stopniu zaawansowania T1 i T2 ale także dla pacjentów zgłaszających się ze wznową raka po uprzednim leczeniu metoda chordektomii laserowej, laryngektomii przezgłośniowej czy poddanych pierwotnej radioterapii. Celem laryngektomii rekonstrukcyjnej jest odtworzenie fizjologicznej drogi oddychania, mowy oraz funkcji połykania. W technice operacyjnej ważne jest zachowanie chrząstki pierścieniowatej, kości gnykowej oraz co najmniej jednej tzw. jednostki pierścienno-nalewkowej z zachowaną ruchomością, co zapobiega zachłystywaniu i pozwala na reedukację swobodnego połykania [2, 5, 67, 78, 121]. Obecnie powszechniej stosowane są laryngektomie poziome, uporządkowane i zunifikowane w nowej klasyfikacji Europejskiego Towarzystwa Laryngologicznego (European Laryngological Society) w 2014 r. [120].

Typ I: laryngektomia nadgłośniowa (laryngektomia nadgłośniowa, hemilaryngektomia horyzontalna). Obejmuje resekcję całej nadgłośni wraz z przestrzenią przednadgłośniową i górną 1/2 płytek chrząstki tarczowatej. Dolną granicę stanowi szypuła nagłośni aż do spoidła przedniego krtani i fałdy przedsionkowe. Rekonstrukcja jest wykonywana poprzez zespolenie chrząstki tarczowatej i kości gnykowej.

Typ II: laryngektomie nadpierzścienne. Obejmuje resekcję całej chrząstki tarczowatej. Granicę dolną stanowi górny brzeg pierścienia chrząstki pierścieniowatej.

Ila: pozostawiona część nadgnykowa nagłośni (laryngektomia nadpierzścieniowa z CHEP – krikohyoidoepiglottotomiją).

Ilb: z resekcją nagłośni (laryngektomia nadpierzścieniowa z CHP –krikohyoidotomiją).

Laryngektomia przezgłośniowa metodą Calero, nieujęta w tym zestawieniu zabiegów, obejmuje resekcję połowy płytek tarczowatych z poziomem głośni i zespolenie chrząstki pierścieniowatej oraz pozostawionych fragmentów chrząstki tarczowatej. Obecnie została całkowicie zastąpiona przez leczenie endoskopowe laserem CO<sub>2</sub>.

Typ III: laryngektomia nadtachawicza. Resekcja obejmuje trzy piętra krtani: nadgłośnię, głośnię i okolicę podgłośniową, zawsze z zachowaniem przynajmniej jednego stawu pierścienno-nalewkowego.

IIIa: pozostawiona część nadgnykowa nagłośni.

IIIb: resekcja nagłośni.

Każda laryngektomia pozioma może być poszerzona o dodatkowe struktury:

usunięcie jednej nalewki z opisem, po której stronie;

usunięcie fragmentu nasady języka;

usunięcie jednego zachyłka gruszkowatego z opisem, po której stronie;

usunięcie stawu pierścienno-nalewkowego wraz z kompleksem przylegających tkanek i fragmentem płytki chrząstki pierścieniowatej.

Poniżej opisano technikę operacyjną, zachowując starą nomenklaturę, co wynika z retrospektywnego charakteru pracy. Wszystkie dane dotyczące badanej grupy pacjentów pozyskiwano z ówczesnej dokumentacji medycznej i protokołów operacyjnych, w których stosowano nomenklaturę sprzed 2014 roku.

Laryngektomia wg Sedlačka-Tuckera czyli laryngektomia pionowa przezgłośniowa z epiglottoplastyką stosowana jest w przypadkach nacieku nowotworowego obejmującego okolicę spoidła przedniego sięgającego nie dalej niż do 1/3 przedniej obu fałdów głosowych z możliwym szerzeniem się nowotworu ku górze na przedsionki krtani. Warunkiem jest zachowana ruchomość fałdów głosowych oraz brak nacieczenia szypuły nagłośni. Technika ta polega na usunięciu przedniego odcinka (kąta) chrząstki tarczowatej wraz z blokiem tkanek wnętrza krtani objętych naciekiem nowotworowym. Powstały w ten sposób ubytek rekonstruuje się przemieszczoną ku dołowi nagłośnią tak, by jej powierzchnia zamknęła od przodu powstały ubytek chrząstki tarczowatej, a jej dolny brzeg zastąpił błonę pierścienno-tarczową [5, 29, 56, 73, 82, 95, 117].

Laryngektomia metodą Calero to laryngektomia pozioma przezgłośniowa z tyreokrikopeksją. Tę technikę stosuje się głównie w rakach głośni w stopniu zaawansowania T1b, rzadziej T2, gdzie nowotwór zajmuje oba fałdy głosowe wraz ze spoidłem przednim przy zachowaniu ruchomości fałdów głosowych, przy czym nacieki nie może schodzić dalej niż 5 mm poniżej poziomu wolnego brzegu fałdu głosowego. Usuwa się wraz z guzem 1/2 dolną chrząstki tarczowatej. Rekonstruuje się powstały ubytek zespalaając chrząstkę pierścieniową z pozostawioną 1/2 górną chrząstki tarczowatej [8, 31, 48, 121, 123].

Szerszy zakres resekcji obejmuje laryngektomia wg Mayera-Piqueta. To laryngektomia nadpierzścienna z zespoleniem pierścienno-nagłośniowym, czyli inaczej krikohyoidoepiglotopeksją (CHEP). To technika laryngektomii subtotalnej. Ta metoda rekonstrukcyjna stosowana jest w stopniach zaawansowania miejscowego T2 a nawet T3, gdzie nacieki nowotworowy obejmuje jeden lub oba fałdy głosowe nawet z ograniczeniem ruchomości jednego z nich. Stosowana jest także w nowotworach naciekających z poziomu głośni przedsionki krtani z ograniczeniem ruchomości jednej połowy krtani. W tej technice operacyjnej usuwa się całą chrząstkę tarczową, fałdy głosowe, przedsionkowe wraz z przestrzenią okołogłośniową. Możliwe jest poszerzenie resekcji o jedną chrząstkę nalewkową. Rekonstrukcja powstałego ubytku polega na zespoleniu chrząstki pierścieniowej, kości gnykowej i nagłośni [2, 38, 44, 81, 100, 122].

Kolejną techniką subtotalnej laryngektomii o szerszym zakresie resekcji niż CHEP jest laryngektomia metodą Labayle'a. To laryngektomia nadpierzścienna z zespoleniem pierścienno-gnykowym czyli krikohyoidopeksją (CHP). Wskazaniem do zastosowania takiego zabiegu są nowotwory głośni w stopniu zaawansowania T3 lub raki nadgłośniowe T2 z pierwotnym punktem wyjścia z kieszonki krtaniowej lub fałdu przedsionkowego. Tę technikę stosuje się w rakach naciekających również nagłośnię przy zachowaniu lub ograniczeniu ruchomości fałdów głosowych. Usuwa się tu chrząstkę tarczową, nagłośnię, fałdy przedsionkowe, fałdy głosowe wraz ze



spoidłem przednim, przestrzeń około-głośniową oraz przedsionek krtani. Ze względu na trudność osiągnięcia wydolnego pasażu neo-krtani oraz problem z rehabilitacją połykania, przy zastosowaniu tej techniki wykonuje się równocześnie tracheotomię. Ważnym elementem wszystkich powyższych technik operacyjnych jest zachowanie ochrząstki zewnętrznej chrząstki tarczowatej [12, 76, 78, 87, 128].

W zaawansowanym raku krtani lub w sytuacji wznowy miejscowej często pozostaje leczenie skojarzone: operacyjne (całkowita laryngektomia) i radioterapia. Takie radykalne leczenie daje wysoką skuteczność w postaci przeżycia, niestety kosztem trwałego okaleczenia pacjenta [37, 103, 107].

### 1.11. Niepowodzenia leczenia raka głośni

Specyficzna budowa i obecność naturalnych barier w obrębie krtani zapewniają znaczne możliwości bezpiecznego onkologicznie leczenia wczesnych raków głośni z zachowaniem funkcji narządu. Dlatego ponad połowa niepowodzeń to wznowy w układzie chłonnym szyi. Bogaty układ naczyń chłonnych decyduje o możliwości przerzutowania do węzłów chłonnych stanowiących pierwszą stację splotu chłonki już w momencie pojawienia się relatywnie wczesnych zmian nowotworowych. Niedoszacowanie mikroprzerzutów w węzłach pierwszej stacji splotu chłonki może powodować rozwój wznowy w układzie chłonnym szyi i tym samym może przesądzać o dalszym losie pacjentów [18, 37, 80, 114, 124].

### 1.12. Definicja i znaczenie węzła wartownika

Definicja węzła wartowniczego jest uniwersalna dla wszystkich ognisk pierwotnych raka w organizmie człowieka a znaczenie prognostyczne równie istotne bez względu na lokalizację pierwotną guza. Jest to węzeł chłonny będący pierwszą „stacją” splotu chłonki z obszaru, w którym zlokalizowane jest ognisko pierwotne nowotworu złośliwego. Jako pierwszy filtruje i kumuluje komórki nowotworowe. Koncepcję węzła wartowniczego, czyli pierwszego węzła zbierającego chłonek z danego obszaru podali w 1955 roku Seaman i Powers. Gould w 1960 roku wykorzystał termin „węzeł wartowniczy” w przypadku nowotworu złośliwego ślinianki przyusznej. Wartość tej metody potwierdził Cabanas w rakach prącia a Morton w czerniakach złośliwych skóry.

Raki krtani charakteryzuje powtarzalny i przewidywalny wzór spływu chłonki z poszczególnych ognisk pierwotnych. Niemniej, układ chłonny szyi jest bardzo zmienny osobniczo a ponadto na każdym poziomie filtracji mogą występować 2 lub 3 węzły, które równocześnie pełnią funkcje wartowników.

Przerzuty regionalne znajdują się zazwyczaj najbliżej ogniska pierwotnego, choć mogą pojawić się też w innych grupach węzłowych. To tzw. skaczący wzór przerzutowania (skip pattern). Powodem tego zjawiska na szyi jest bogata sieć chłonna szyi, wiele dróg obocznych i anastomoz. Niemniej, zdecydowana większość przerzutuje w sposób dość typowy, do pierwszej stacji chłonnej. Pierwsza stacja spływu chłonki to początkowa „stacja”, gdzie zatrzymują się komórki nowotworowe, początkowo jako mikroprzerzut. W praktyce oznacza to, że węzły nie są powiększone w ocenie palpacyjnej i w badaniach obrazowych, nie wyklucza to jednak możliwości istnienia tzw. przerzutu utajonego, czyli obecności komórek nowotworowych w węzle chłonnym w postaci mikroprzerzutu. Definicja mikroprzerzutu to skupisko komórek raka nieprzekraczające 2 mm (od 0,2 do 2 mm), bez wykładników powiększenia węzła chłonnego. Stwierdzenie mikroprzerzutu jest niemożliwe w badaniu przedmiotowym i także niezwykle trudne podczas rutynowego badania histologicznego, z wysoką pewnością można je rozpoznać za pomocą badania immunohistochemicznego [36, 39].

Tu szczególna rola węzłów chłonnych przedkrtaniowych, które są wartownikiem, czyli pierwszą stacją spływu chłonki z regionu głośni: spoidła przedniego i przednich odcinków fałdów głosowych oraz okolicy podgłośniowej. Ponieważ posiadają obustronne połączenia z węzłami chłonnymi okołotchawiczymi, nadobojczykowymi, śródpiersiowymi oraz położonymi wzdłuż dolnego odcinka żyły szyjnej wewnętrznej, mikroprzerzuty w tych węzłach są kluczowe dla dalszego rozsiewu nowotworu. Badanie węzła wartowniczego stanowić może alternatywę dla przeprowadzania elektywnej operacji węzłowej w przypadkach szyi N0 i przy ryzyku przerzutów do układy chłonnego przekraczających 20%. Przy śródoperacyjnym potwierdzeniu obecności przerzutów w wartowniku jednocześnie można wówczas przeprowadzić właściwy zabieg leczniczy. W razie niewidocznienia wartownika lub po pobraniu, badaniu histologicznym i wykluczeniu przerzutu można odstąpić od leczenia szyi [15, 17, 37, 114].

Niniejsza dysertacja jest próbą odpowiedzi na pytanie: czy mimo postępu w dziedzinie onkologii zajęcie procesem nowotworowym węzłów pola VI jest nadal tak złym prognostykiem i jak obecność przerzutu w węzłach przedkrtaniowych w tej grupie pacjentów powinno zmienić nasze postępowanie.

## 2. Cel pracy

Celem głównym niniejszej pracy jest:

- Ocena wpływu obecności przerzutów do węzła przedkrtaniowego na wyniki leczenia wczesnych raków głośni, w stopniu zaawansowania miejscowego (T1b i T2), u chorych poddanych chirurgii oszczędzającej metodą laryngektomii rekonstrukcyjnej;

Cel główny zrealizowany został poprzez cele cząstkowe:

- określenie częstości występowania przerzutów do węzłów chłonnych przedkrtaniowych w badanej grupie chorych
- ocena zależności pomiędzy wystąpieniem przerzutowania z raka głośni do węzłów przedkrtaniowych a wystąpieniem w tej grupie chorych wznów węzłowych i miejscowych w toku obserwacji pooperacyjnej
- ocena wpływu tych przerzutów na zachowanie narządu oraz przeżycia 3- i 5-letnie
- ocena przydatności metody chirurgicznej laryngektomii rekonstrukcyjnej dla objęcia węzłów przedkrtaniowych polem resekcji

### 3. Materiał i metody

W latach 1988-2009 w Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej w Poznaniu leczono 212 pacjentów metodą laryngektomii rekonstrukcyjnej z powodu raka płaskonabłonkowego krtani o stopniu zaawansowania T1b i T2. Wszystkie zabiegi były wykonywane przez trzech doświadczonych operatorów. Wśród tych 212 zabiegów wykonano 114 laryngektomii przezgłośniowych metodą Calero, 71 laryngektomii nadpierzściennych z cricohyoidoepiglotopeksją (CHEP), 20 zabiegów laryngektomii przezgłośniowej metodą Sedlačka-Tuckera oraz 7 laryngektomii nadpierzściennych z cricohyoidopeksją (CHP).

W operowanej grupie było 189 mężczyzn i 23 kobiety. Średnia wieku pacjentów wynosiła 56,4 lat, zaś rozpiętość wiekowa wahała się od 25 roku życia po 79 lat. W badanej grupie 212 chorych stopień zaawansowania nowotworowego T1b stwierdzono u 108 pacjentów, natomiast stopień T2 u 104 pacjentów. We wszystkich przypadkach nacieki nowotworowe dochodziły do spoidła przedniego lub je naciekały. U żadnego z pacjentów guz nie naciekał okolicy podgłośniowej na więcej niż 5 milimetrów, podobnie jak u żadnego z nich przedoperacyjnie nie stwierdzono nacieku chrząstki tarczowatej.

Powyższe dane epidemiologiczne zebrano w tabeli nr 3.

Tabela 3. Dane epidemiologiczne pacjentów leczonych różnymi technikami laryngektomii rekonstrukcyjnej

Laryngektomia rekonstrukcyjna	Calero	Sedlaček-Tucker	CHEP	CHP	Wszystkie
Liczba pacjentów	114	20	71	7	212
Wiek pacjentów (lata)					
Maksymalnie	79	71	68	70	79
Minimalnie	25	47	44	39	25
Średnio	52	59	56	54,5	56,5
Mężczyźni	104	12	67	7	190
Kobiety	10	8	4	0	22
Stopień zaawansowania T					
T1b	108	0	0	0	108
T2	6	20	71	7	104
Przedoperacyjna ocena N i liczba limfadenektomii selektywnych (w st. N1)					
N0	101	17	55	6	179
N1	13	3	16	1	33

Kwalifikacja do zabiegu laryngektomii rekonstrukcyjnej opierała się na badaniu metodą laryngoskopii pośredniej oraz bezpośredniej mikrolaryngoskopii wg Kleinsassera. Oceniano podczas tych badań stopień zaawansowania nowotworu: rozległość nacieku nowotworowego, jego lokalizację oraz funkcję fonacyjną i ruchomość fałdów głosowych.

W każdym przypadku, po roku 2005 wykonywana była tomografia komputerowa krtani z oceną rozległości nowotworu i oceną szkieletu chrzęstnego krtani.

W przedoperacyjnej ocenie układu chłonnego szyi u wszystkich pacjentów wykorzystano badanie ultrasonograficzne wykonane aparatem ALOKA SSD5000 przez czterech doświadczonych ultrasonografistów. Ultrasonografia wykonywana była w przeddzień zabiegu operacyjnego w pracowni ultrasonografii Kliniki Otolaryngologii.

Dane liczbowe dotyczące grupy pacjentów leczonych różnymi technikami laryngektomii rekonstrukcyjnych podano w tabeli nr 3. Wszystkie preparaty operacyjne zostały poddane ocenie

histopatologicznej z uwzględnieniem marginesów chirurgicznego cięcia oraz obecności przerzutów w usuniętych podczas zabiegu węzłach chłonnych.

W badanym materiale obejmującym 212 zabiegów równocześnie z laryngektomią rekonstrukcyjną, w 32 przypadkach wykonano operację usunięcia węzłów chłonnych szyi z pól II, III i IV. W 10 przypadkach wykonano obustronną limfadenektomię. W 5 przypadkach potwierdzono obecność przerzutów raka płaskonabłonkowego.

Podczas każdej z operacji, po odsłonięciu okolicy przedkraniowej kontrolowano uważnie region VI i w 75 przypadkach pobrano do badania histopatologicznego preparat przedkraniowy.

W 16 przypadkach była to tkanka tarczycy, 11-tkanka łączna, 34-tkanka węzłowa. W 137 pozostałych przypadkach nie pobrano tkanki przedkraniowej ponieważ po odsłonięciu jej nie stwierdzono materiału do pobrania – były to tylko mięśnie i powięź. W 16 przypadkach badanie histopatologiczne potwierdziło obecność przerzutów nowotworowych w węzle przedkraniowym co stanowi 7,55 % wszystkich 212 pacjentów. Ta grupa pacjentów z przerzutami do węzła chłonnego przedkraniowego stanowiła główną grupę zainteresowania doktorantki.

Średni czas obserwacji pooperacyjnej w badanej grupie pacjentów wynosi 52 miesiące i waha się on od 36 do 79 miesięcy.

W celu porównania grupy z dodatnim węzłem przedkraniowym z grupą pacjentów bez przerzutu do węzła wykorzystano zależności statystyczne w teście Studenta, Wilcozona, Yatesa i chi-kwadrat. W analizie statystycznej pod uwagę wzięte zostały zależności takie jak wiek i płeć pacjenta, technika operacyjna, przedoperacyjna ocena stopnia zaawansowania N oraz obecność dodatnich marginesów resekcyjnych. Wyniki analizy statystycznej całej badanej grupy zostały podzielone na poszczególne zagadnienia. Przedstawiono analizę całej grupy chorych pod kątem obecności przerzutów w węzle przedkraniowym, zbadano współzależność występowania tego przerzutu ze statusem marginesów chirurgicznych, obecnością przerzutów w węzłach pól II-IV podczas pierwotnego zabiegu, wystąpieniem wznowy miejscowej lub węzłowej w toku dalszej obserwacji. Przeanalizowano dalsze losy chorych pod kątem przeżyć 3- i 5-letnich zarówno z zachowaniem narządu głosu jak i całkowitych przeżyć, badając jakie zmienne miały decydujące znaczenie dla wystąpienia niepowodzenia.

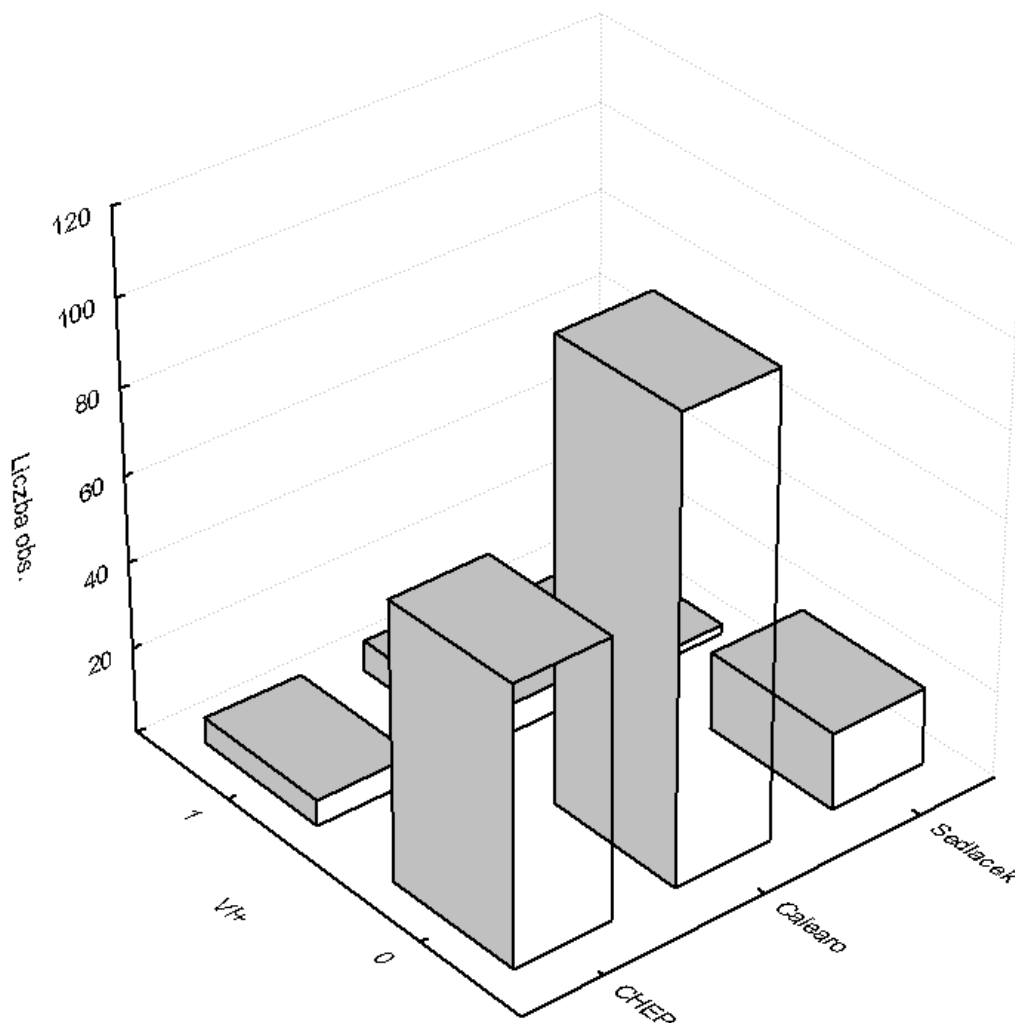
## 4. Wyniki

W pierwszej części wyników przedstawiono szczegóły analizy przypadków z dodatnim węzłem wartowniczym. W kolejnych punktach przeanalizowano parametry o bezpośrednim wpływie na dalsze losy chorych. Udzielono odpowiedzi na pytanie, jakie zmienne miały decydujące znaczenie dla wystąpienia w badanej grupie niepowodzenia w aspekcie wystąpienia wznowy, przeżyć 3- i 5-letnich zarówno z zachowaniem narządu jak i przeżyć całkowitych.

### 4.1 Węzeł przedkrtaniowy

U 75 pacjentów z ogólnej populacji 212 operowanych pacjentów tkanka przedkrtaniowa została pobrana podczas zabiegu i przebadana przez histopatologa. W 16/212 przypadków potwierdzono obecność komórek przerzutowych w węzle przedkrtaniowym, co stanowi 7,5% z całej grupy badanej. W tej grupie chorych przebadano zależności względem kilku parametrów: rodzaju przeprowadzonego zabiegu, płci pacjenta, wieku czy stopnia zaawansowania miejscowego raka głōśni.

Jednym z czynników branych pod uwagę w analizie statystycznej był rodzaj wykonanego zabiegu. Obecność przerzutów w węzle Delfickim stwierdzono u 7 pacjentów poddanych laryngektomii przezgłōśniowej wg Calero, 2 u których wykonano laryngektomię wg Sedlačka-Tuckera i 7 po laryngektomii nadpierzściennej z CHEP. Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności pomiędzy obecnością przerzutów w węzle przedkrtaniowym a rodzajem przeprowadzonej operacji (Ryc. 3).

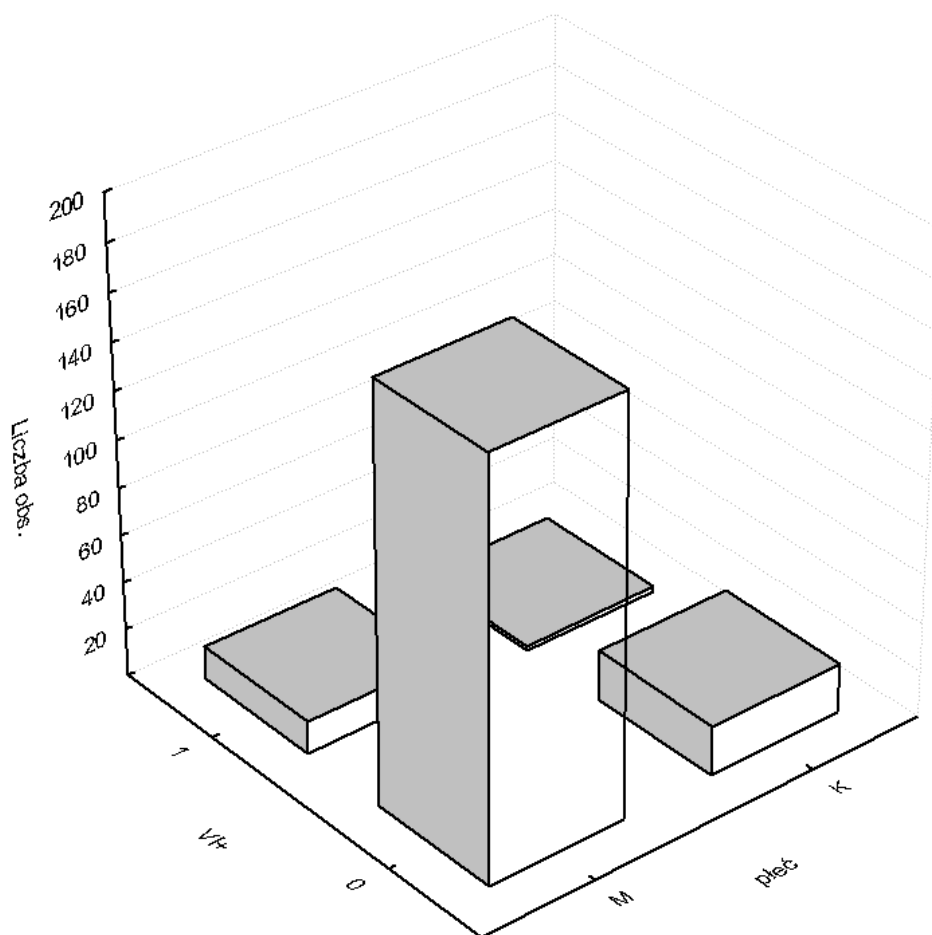


Rycina 3. Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy techniką operacyjną, a ryzykiem wystąpienia przerzutu w węźle przedkrtaniowym.

Test Chi-Kwadrat niezależności,  $p=0,74842$ . Nie zaobserwowano statystycznie istotnej zależności pomiędzy badanymi grupami. Obserwacje zachowują się w sposób symetryczny.

Następnym analizowanym czynnikiem w obserwowanej grupie pacjentów była płeć. Stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych przedkrtaniowych u 14 mężczyzn i u 2 kobiet. Analiza statystyczna wykazała, że płeć badanych osób nie jest istotnie związana z wystąpieniem tych przerzutów. Ilość obserwacji dla obu płci jest dość symetryczna (Ryc. 4).

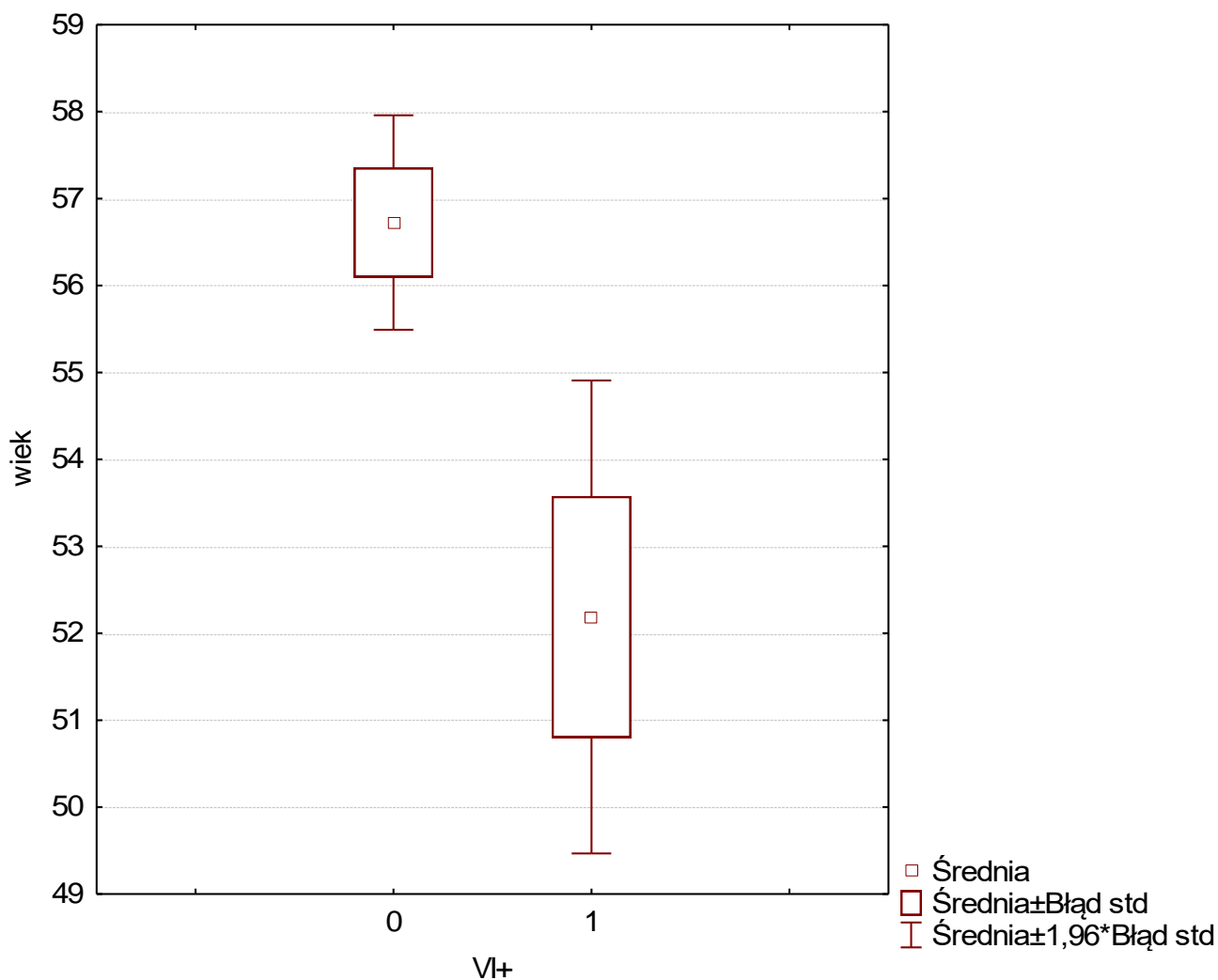




Rycina 4. Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy płcią, a ryzykiem wystąpienia przerzutu w węźle przedkraniowym.

Test „Chi-kwadrat z poprawką Yatesa”, na poziomie istotności  $\alpha=0,05$ ;  $p=0,84369$  - zależność ta nie jest istotna statystycznie. Płeć badanych osób nie jest istotnie związana z wystąpieniem przerzutów w węźle przedkraniowym.

Kolejnym badanym parametrem był wiek chorych. Średnia wieku pacjentów z dodatnim węzłem przedkraniowym wynosiła 52.2, zaś z ujemnym 56.7. W tym przypadku różnica pomiędzy oboma grupami była istotna statystycznie ( $p=0,0407$ ). Przerzuty w węźle przedkraniowym stwierdzano częściej u młodszych pacjentów (Ryc. 5).



Rycina 5. Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy wiekiem pacjenta a ryzykiem wystąpienia przerzutu w węźle przedkrtaniowym.

Test „T-studenta” dla prób niezależnych,  $p=0,040745$ . Istnieje istotna statystycznie różnica pomiędzy badanymi grupami. W grupie, w której występują przerzuty w węźle przedkrtaniowym średnia wieku jest istotnie mniejsza niż w grupie, w której te przerzuty nie występują.

Kolejnym badanym parametrem był stopień zaawansowania miejscowego raka głośni. Przerzuty w węźle przedkrtaniowym stwierdzono u 6 pacjentów w stopniu zaawansowania miejscowego T1b i u 10 osób w stopniu zaawansowania T2. Różnica pomiędzy tymi parametrami nie była istotna statystycznie.

Porównywane parametry zostały zestawione w tabeli nr 4.

Tabela 4. Dane pacjentów z dodatnim węzłem przedkrtaniowym i całej grupy badanej.

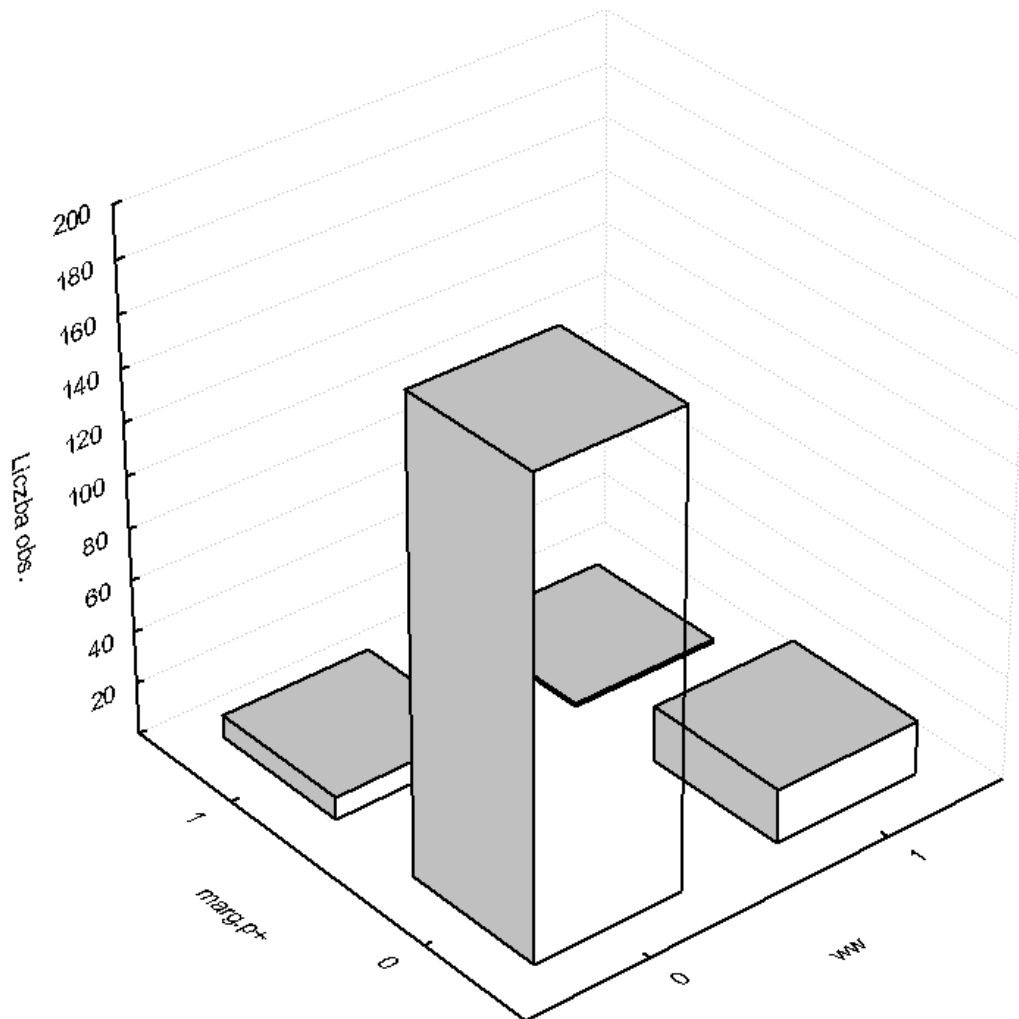
Laryngektomia rekonstrukcyjna	Cała grupa badana 212 pacjentów	Pacjenci z przerzutami w węźle przedkrtaniowym (DN+)  16 pacjentów
Średni wiek pacjentów (w latach)	56,5	52,2
Mężczyźni	189	14
Kobiety	23	2
Cecha T		
T1b	109	6
T2	103	10

#### 4.2. Marginesy resekcji chirurgicznej

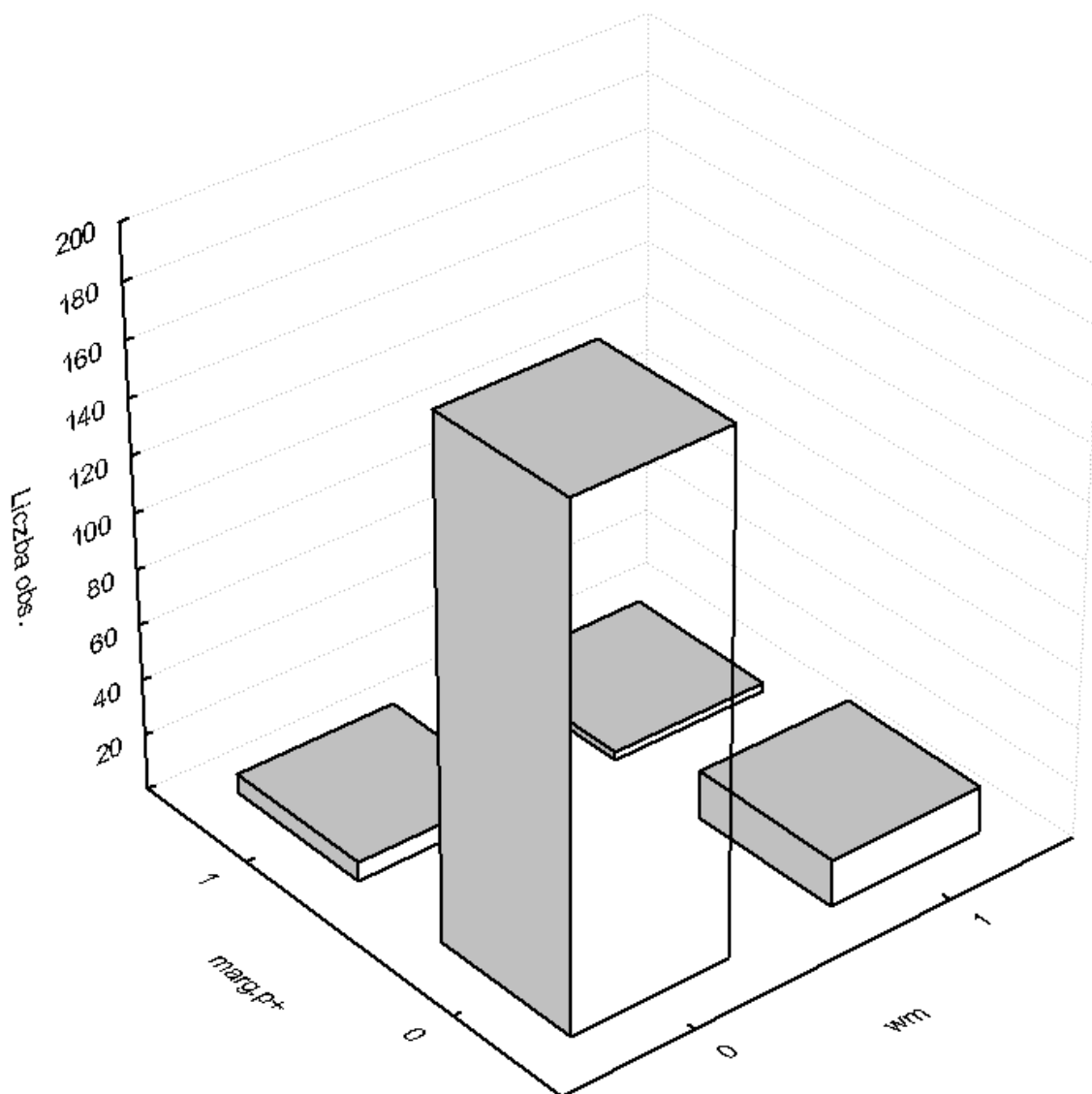
Uznany, złym rokowniczo czynnikiem w chirurgii onkologicznej krtani są dodatnie marginesy. Zbadano koincydencję pomiędzy obecnością dwóch negatywnych czynników rokowniczych, tj. przerzutów w węźle przedkrtaniowym i statusem marginesów resekcji chirurgicznej w obrębie krtani. Jako dodatni margines resekcji uznane zostały wszystkie preparaty, w których histopatolodzy opisali naciek nowotworowy w linii cięcia chirurgicznego, dochodzący do linii cięcia, a także margines wolny od nacieku nowotworowego mniejszy niż 3 mm w stopniu zaawansowania T1 i mniejszy niż 5 mm w guzach T2.

W badanej grupie chorych, obecność nowotworu w linii cięcia chirurgicznego stwierdzono u 10 pacjentów. Wolny od nacieku margines stwierdzono w 202 przypadkach. Pośród 16 pacjentów z dodatnim węzłem przedkrtaniowym, u 10 zabieg był radykalny, czyli marginesy resekcyjne były wolne od nacieku nowotworowego. U 6 pacjentów linie chirurgicznej resekcji były dodatnie. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy brakiem radykalności zabiegu (brakiem „bezpiecznego” marginesu) i obecnością przerzutów w węźle przedkrtaniowym. Nie zaobserwowano także istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wystąpieniem wznowy węzłowej i miejscowej u chorych z dodatnim marginesem resekcji chirurgicznej, co pokazują ryciny 6 i 7.

Chociaż w przypadku ryzyka wystąpienia wznowy miejscowej wynik analizy statystycznej jest bliski uzyskania istotności wpływu tych zmiennych na siebie. Jednak nawet po pogłębieniu i uzupełnieniu obliczeń o tzw. współczynnik Yule'a ( $\phi$ ) określający siłę zależności (na poziomie  $\phi=0,1565472$ ) można stwierdzić, że w badanej grupie zależność pomiędzy tymi zmiennymi jest słaba.



Rycina 6. Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy statusem marginesu resekcji podczas pierwotnego zabiegu, a ryzykiem wystąpienia wznowy węzłowej. Test „Chi-kwadrat z poprawką Yatesa”, na poziomie istotności  $\alpha=0,05$ ;  $p=0,62339$ . Zależność nie jest istotna statystycznie. Oznacza to, że zmienne nie wpływają na siebie w sposób znaczący statystycznie. Badane zmienne są prawie idealnie proporcjonalne.



Rycina 7. Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy dodatnim marginesem resekcji chirurgicznej a ryzykiem wystąpienia wznowy miejscowej.

Test „Chi-kwadrat z poprawką Yatesa”, na poziomie istotności  $\alpha=0,05$ ;  $p=0,08449$ . Zależność ta nie jest istotna statystycznie. Analizowane zmienne nie wpływają na siebie w sposób znaczący statystycznie. Wartość współczynnika  $\phi$  Yule’a ( $\phi=0,1565472$ ), która określa siłę zależności oznacza, że zależność pomiędzy tymi zmiennymi jest słaba.

#### 4.3 Przerzuty do węzłów chłonnych szyi poziomów I-V

U 33 spośród 212 pacjentów (15,6%) stwierdzono w przedoperacyjnym obrazowaniu węzły chłonne podejrzane o obecność w nich przerzutów raka: u 12 (36,4%) w węzłach poziomu II, u 2 (6,1%) w węzłach poziomu III i u 19 (57,5%) w węzłach poziomów II i III. W tych przypadkach wykonano równocześnie z zabiegiem laryngektomii rekonstrukcyjnej selektywne usunięcie węzłów chłonnych szyi regionów II i III. U 4 pacjentów w usuniętych węzłach chłonnych szyi potwierdzono obecność przerzutów w badaniu histopatologicznym. Wszyscy ci pacjenci zostali zakwalifikowani jako pN1. W żadnym z tych przypadków nie stwierdzono szerzenia się nacieku nowotworowego poza torebkę węzła chłonnego.

Wśród 179 pacjentów, u których w diagnostyce przedoperacyjnej nie podejrzewano obecności przerzutów w węzłach chłonnych szyi bocznych, czyli wstępnie zakwalifikowanych do grupy N0, w badaniu histopatologicznym potwierdzono przerzuty do węzła przedkrtaniowego w 11 przypadkach.

Dane pochodzące z wyników badania histopatologicznego marginesów chirurgicznych i preparatów węzłowych pozyskanych podczas zabiegu chirurgicznego zostały zestawione w tabeli nr 5.

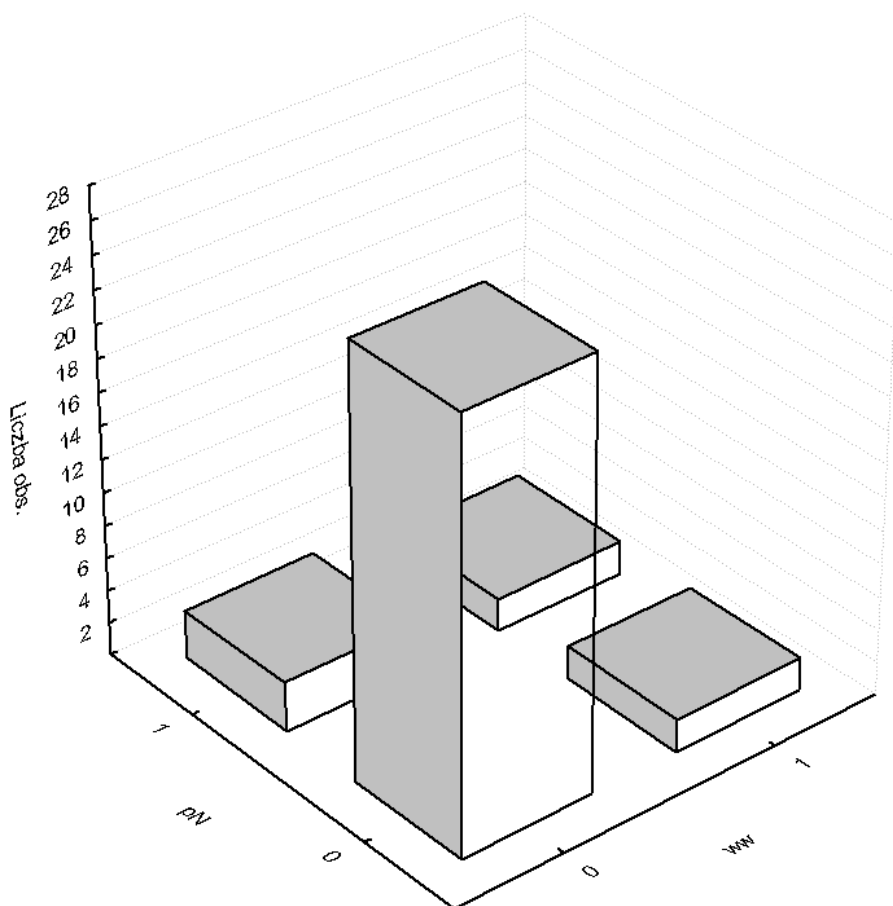
Tabela 5. Zestawienie danych z badań histopatologicznych z materiału operacyjnego.

	Cała grupa badanych pacjentów	Pacjenci z dodatnim węzłem przedkrtaniowym (DN+)
Liczba pacjentów	212	16
Status marginesów chirurgicznych		
Pozytywny (p+)	10	6
Negatywny (p-)	202	10
Selektywna limfadenektomia		
Poziom II	12	3
Poziom III	2	0
Poziomu II i III	19	0
Przerzuty potwierdzone histopatologicznie (pN+)	4	1

Obserwacji statystycznej poddano również zależności pomiędzy wystąpieniem podczas pierwotnego leczenia chirurgicznego przerzutów do węzłów chłonnych pól bocznych szyi (I-IV) a ryzykiem wystąpienia u tych pacjentów wznowy węzłowej i wznowy miejscowej.

W przypadku miejscowego nawrotu choroby, analiza badanej grupy wykazała brak współzależności pomiędzy tymi zmiennymi.

U chorych, u których w okresie “follow up” wystąpiły przerzuty w głębokich węzłach chłonnych szyi pól bocznych, wstępna analiza również wykazała brak zależności. Jednak pogłębiona analiza statystyczna według tzw. „dokładnego testu Fishera” pokazuje, że wynik jest bardzo bliski uzyskania przeciwnej decyzji, czyli jednak potwierdzenia, że przerzuty do węzłów chłonnych szyi nawet w niskim stopniu zaawansowania nowotworu (T1-T2) są złym prognostycznie czynnikiem dla ponownego pojawienia się przerzutów w pozostałych węzłach chłonnych. Obliczenia statystyczne pogłębiono o współczynnik Yule’a ( $\phi$ ), który określa siłę zależności ( $\phi = 0,3609648$ ). Oznacza to, że zależność pomiędzy tymi zmiennymi jest przeciętna. Obrazuje to rycina nr 8.



Rycina 8. Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy obecnością przerzutów w węzłach chłonnych szyi pól bocznych już podczas pierwotnego leczenia chirurgicznego a “ponownym” wystąpieniem przerzutów w węzłach głębokich szyi w okresie obserwacji pooperacyjnej.

Dokładny test Fishera, na poziomie istotności  $\alpha=0,05$ ;  $p=0,09934$  wykazał, że zależność ta nie jest istotna statystycznie. To znaczy, że analizowane zmienne nie wpływają na siebie w sposób znaczący statystycznie. Na podstawie wartości współczynnika  $\phi$  Yule'a  $\phi =0,3609648$  można stwierdzić, że zależność pomiędzy tymi zmiennymi jest przeciętna.

Przeanalizowano zależności pomiędzy statusem marginesów resekcji, obecnością przerzutów węzłowych i obecności przerzutów w węzle przedkrtaniowym na efekty terapii, czyli przeżycia 3- i 5-letnie z zachowaniem narządu i przeżycia całkowite. Dane te zostały zestawione w tabeli nr 6.

Tabela 6. Współzależności pomiędzy wynikami badań histopatologicznych uzyskanych po zabiegu: marginesów chirurgicznych, preparatów węzłowych z poziomów bocznych szyi i węzła przedkrtaniowego a wynikami leczenia.

	Marginesy chirurgiczne		Węzły chłonne szyi pól I-IV		Węzeł przedkrtaniowy		Cała grupa badana (212 chorych)
	p+	p-	pN+	pN-	pDN+	pDN-	
Wznowa:							
-Miejscowa	3	17	0	4	7	13	20
-Węzłowa	1	21	2	2	12	10	22
3-letnie przeżycie z zachowaniem krtani	16	196	5	28	10	202	196
5-letnie przeżycie z zachowaniem krtani	16	196	5	28	10	202	196
Średnie przeżycie (miesiące)	48,5	52,2	49,7	54,4	38,7	49,3	48,8
3-letnie całkowite przeżycie	2†/16	5†/196	2†/5	2†/28	1†/10	6†/202	7†/212
5-letnie całkowite przeżycie	3†/16	6†/196	2†/5	2†/28	1†/10	8†/202	9†/212

†zgon/liczba obserwowanych pacjentów



Wznowa choroby nowotworowej wystąpiła się u 37 pacjentów (17,45%), w tym u 5 zarówno wznowa miejscowa jak i węzłowa. Ogólna grupa pacjentów wyłącznie ze wznową miejscową to 22 osoby (10,37%), zaś ze wznową węzłową 20 osób (9,43%). Wszystkie te przypadki niepowodzeń obserwowano pomiędzy 2 a 35 miesiącem obserwacji pooperacyjnej. Po trzech latach obserwacji liczba niepowodzeń nie uległa zmianie. Dlatego też zarówno 3-letnie jak i 5-letnie przeżycia w badanej grupie są jednakowe.

W okresie obserwacji u chorych nie wykazano przypadku odległych przerzutów raka krtani.

Drugie pierwotne nowotwory wykryto u 5 pacjentów. Były to: jeden przypadek raka migdałka i raka języka, dwa przypadki raka płuc oraz jeden przypadek białaczki.

#### 4.4. Wznowa miejscowa

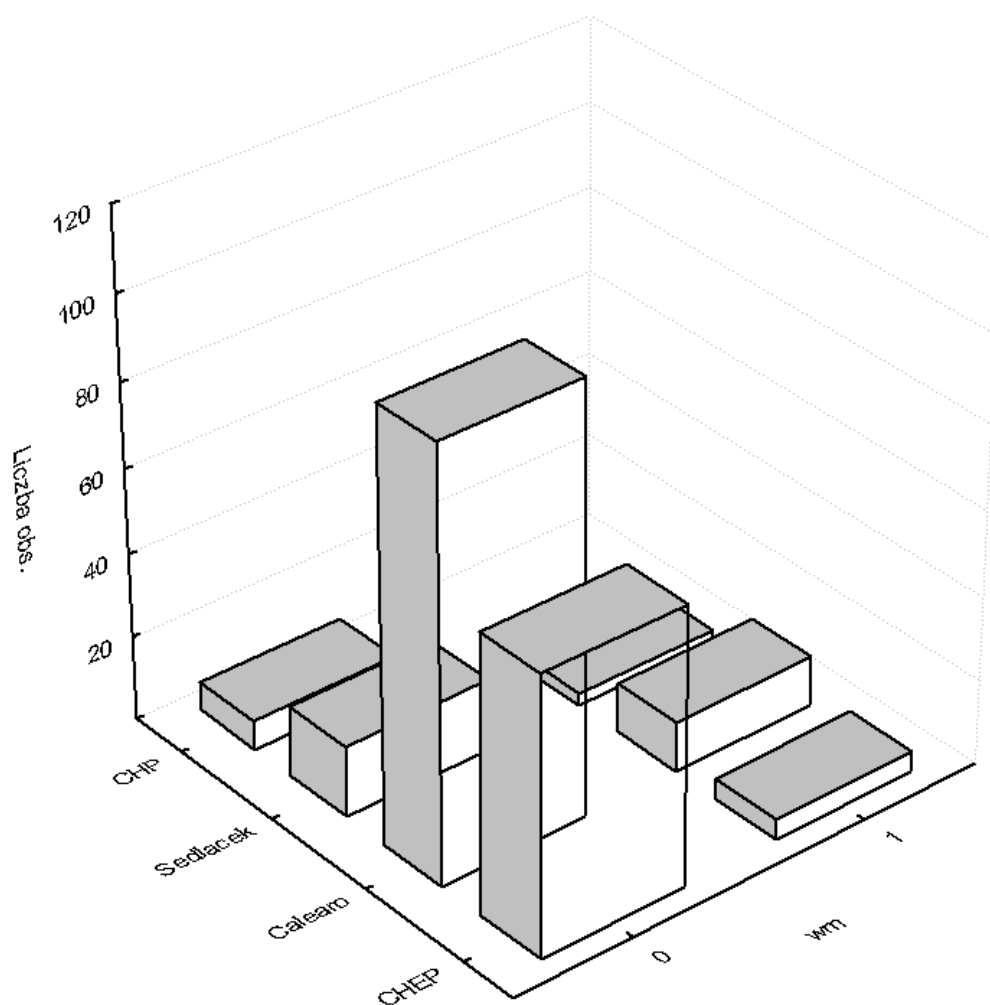
U 20 pacjentów stwierdzono w toku obserwacji wznowę miejscową.

Pierwszym parametrem rozpatrywanym w aspekcie wznów miejscowych był wolny margines chirurgiczny w badaniu histologicznym. Badanie histopatologiczne ujawniło zajęcie naciekiem nowotworowym linii cięcia chirurgicznego u 10 na 212 pacjentów z grupy (4,7%). Spośród nich u 3 na 10 wystąpiła wznowa miejscowa (30,0%). U 17 na 202 pacjentów (8,4%) wysąpiła wznowa miejscowa mimo histologicznie czystych marginesów operacyjnych. Zależność pomiędzy dodatnim marginesem resekcji chirurgicznej, a ujawnieniem się wznowy miejscowej ( $p=0,08449$ ) nie jest istotna statystycznie, ale to nie oznacza, że nie ma różnicy w ilości wznów miejscowych pomiędzy grupą z i bez dodatniej linii cięcia. Zapewne przy zwiększeniu liczebności grup wynik obecnie bliski istotności statystycznej osiągnąłby istotność. Zależności pomiędzy tymi zmiennymi obrazuje rycina nr 7 we wcześniejszym podrozdziale o marginesach resekcji (podrozdział nr 4.2).

Kolejnym parametrem rozpatrywanym w aspekcie wznów miejscowych był stopień zaawansowania narządowego raka. Wznowę choroby obserwowano u 10 (9,3%) spośród 108 chorych w stopniu zaawansowania T1 i u 10 (9,6%) spośród 104 pacjentów T2. Tym samym parametr T nie wpływał istotnie na ryzyko pojawienia się wznowy miejscowej. Wznowy rozkładały się symetrycznie dla różnych stopni zaawansowania wczesnego raka głośni.

Następnym parametrem rozpatrywanym w aspekcie wznów miejscowych była różnica pomiędzy rodzajami przeprowadzonych zabiegów. Analizując technikę operacyjną było to

odpowiednio 11 pacjentów poddanych zabiegowi Callearo, 2 po operacji Sedlačka i 7 po CHEP. Wznowa miejscowa nie była statystycznie zależna od techniki przeprowadzonego zabiegu, dane rozkładały się symetrycznie, techniki operacyjne były adekwatnie dobrane do rozległości i lokalizacji guza. Przedstawia te zależności rycina nr 9. W teście statystycznym prowadzącym do wniosku o braku wpływu rodzaju zabiegu na wystąpienie wznowy nowotworu w neokrtni nie uwzględniono zabiegów CHP, ponieważ jest to zbyt mała liczebnie grupa (w przypadku wznowy miejscowej zerowa). Po usunięciu z obserwacji zabiegu CHP, który jest zabiegiem o małej liczebności pacjentów przeprowadzono wnioskowanie statystyczne. Wynik testu  $p=0,52325$  wykazał brak zależności pomiędzy zmiennymi.

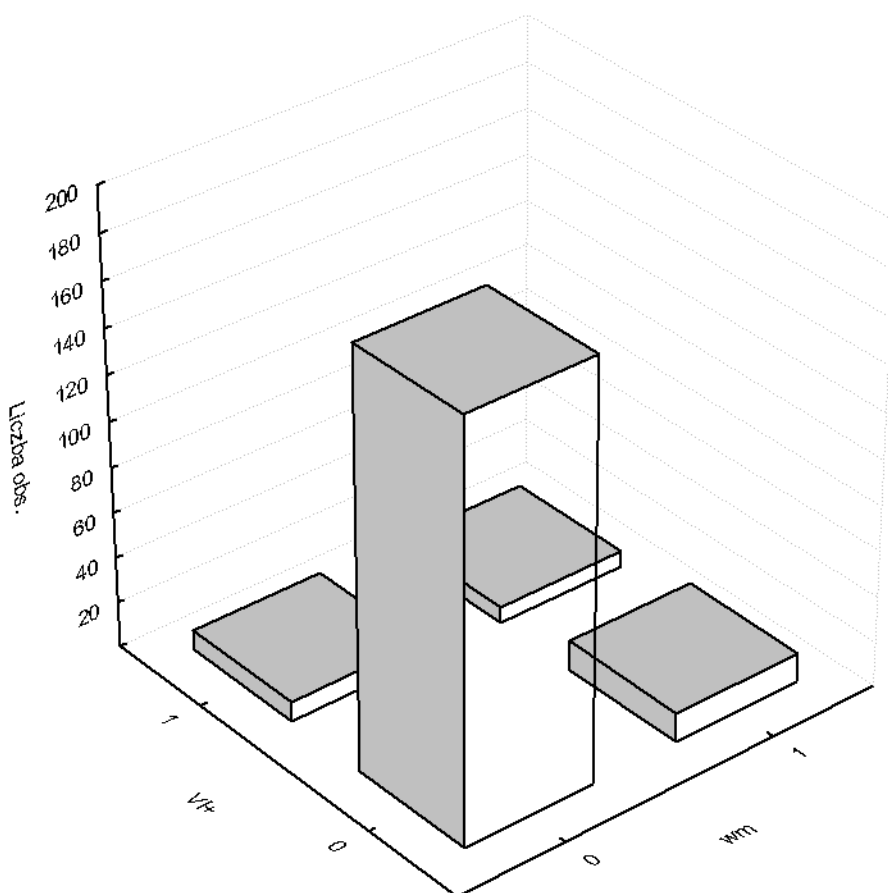


Rycina 9. Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy rodzajem przeprowadzonego zabiegu a obserwowaną wznową miejscową w okresie „follow up”.

Kolejną zmienną rozpatrywaną w aspekcie wznów miejscowych był dodatni versus ujemny węzeł przedkrtaniowy, co stanowiło kluczowe pytanie w tej dysertacji. U 9 pacjentów stwierdzono przerzut w węźle przedkrtaniowym. Spośród 20 pacjentów, u których wystąpiła wznowa miejscowa raka krtani, 7 miało dodatni węzeł przedkrtaniowy potwierdzony histopatologicznie podczas zabiegu. Wyniki powyższej analizy przedstawiono w Tabeli 7. Stwierdzono znaczącą statystycznie zależność ( $p < 0,005$ ) pomiędzy obecnością przerzutów w węźle przedkrtaniowym podczas pierwotnego zabiegu a wystąpieniem wznowy miejscowej w okresie obserwacji pooperacyjnej (Ryc. 10). Dodatkowo sprawdzono siłę tej zależności na podstawie współczynnika Yule'a, który wyniósł  $\phi = 0,3354280$ . To oznacza, że zależność pomiędzy tymi zmiennymi jest przeciętna.

Tabela 7. Procentowa zależność pomiędzy obecnością przerzutów w węźle przedkrtaniowym podczas pierwotnego zabiegu (VI+) a wystąpieniem wznowy miejscowej w okresie dalszej obserwacji.

	Bez wznowy miejscowej (wm-)	Wznowa miejscowa (wm+)	Razem
Grupa pacjentów bez przerzutów w węźle przedkrtaniowym (VI-)	183 86,32%	13 6,13%	196 92,45%
Grupa pacjentów z przerzutem w węźle przedkrtaniowym (VI+)	9 4,25%	7 3,3%	16 7,55%
Cała badana grupa pacjentów	192 90,57%	20 9,43%	212 100%



Rycina 10. Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy obecnością przerzutów w węzle przedkrtaniowym podczas pierwotnego zabiegu (VI+) a wystąpieniem wznowy miejscowej w okresie dalszej obserwacji.

Test V-kwadrat na poziomie istotności  $\alpha=0,05$ ;  $p=0,00000$  wykazał, że zależność ta jest istotna statystycznie. To znaczy, że wystąpienie wznowy węzłowej w okresie „follow up” zależy w sposób istotny od obecności przerzutów w węzle przedkrtaniowym. Dodatkowo obliczono współczynnik  $\phi$  Yule’a, który określa siłę zależności ( $\phi =0,3354280$ ). Oznacza to, że zależność pomiędzy tymi zmiennymi jest przeciętna.

#### 4.5 Wznowa węzłowa

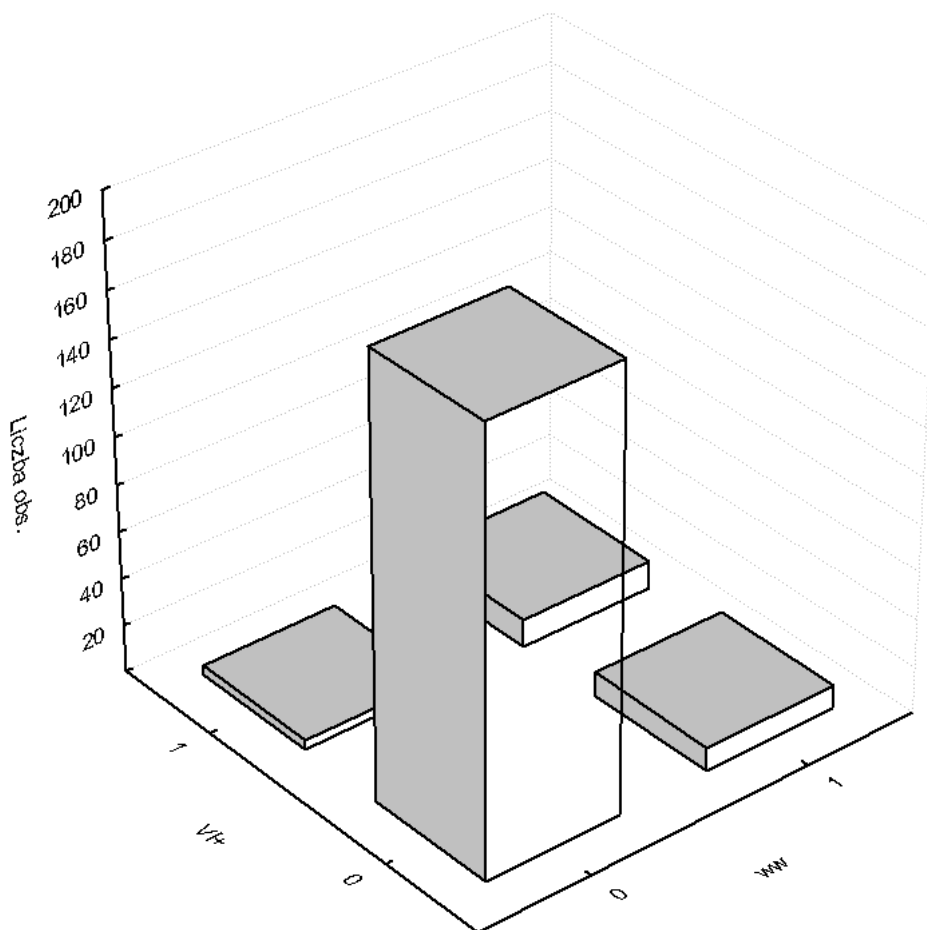
Wznowę procesu nowotworowego w obrębie węzłów chłonnych szyi w okresie „follow up” stwierdzono u 22 spośród 212 pacjentów (10,4%). Zmiennymi rozpatrywanymi w aspekcie wznów węzłowych był stopień zaawansowania miejscowego raka głóśni (13 pacjentów T1b, 9 pacjentów

T2), stopień zaawansowania regionalnego N, marginesy cięcia chirurgicznego i zastosowana technika operacyjna. W zakresie wymienionych zmiennych w badanej grupie nie potwierdzono zależności statystycznych.

Kolejnym parametrem rozpatrywanym w aspekcie wznów węzłowych był dodatni versus ujemny węzeł przedkrtaniowy, co stanowiło kluczowe pytanie w tej dysertacji. Spośród 22 pacjentów, u których wystąpiła po zabiegu rekonstrukcyjnym wznowa węzłowa, 12 (54,5%) miało przerzut w węźle przedkrtaniowym stwierdzony podczas pierwotnego zabiegu. Wyniki powyższej analizy przedstawiono w tabeli nr 8. Dowiedziono statystycznie istnienie istotnej zależności pomiędzy wznową węzłową zdiagnozowaną w okresie obserwacji pooperacyjnej a obecnością przerzutów w węźle przedkrtaniowym podczas pierwotnego leczenia chirurgicznego ( $p < 0,005$ ). Zależność ta była badana testem „chi-kwadrat z poprawką Yatesa”, na poziomie istotności  $\alpha = 0,05$ . Dodatkowo, aby sprawdzić znaczenie i wagę tej zależności, wyliczono współczynnik  $\phi$  Yule'a, który określił siłę zależności na poziomie  $\phi = 0,6054306$ . Ten wynik potwierdza, że zależność pomiędzy tymi zmiennymi jest bardzo wysoka (Ryc. 11)

Tabela 8. Przedstawia procentową zależność pomiędzy obecnością przerzutów w węźle przedkrtaniowym podczas pierwotnego zabiegu (VI+) a wystąpieniem wznowy węzłowej (ww) w dalszej obserwacji po zabiegu laryngektomii rekonstrukcyjnej.

	Bez wznowy węzłowej (ww-)	Wznowa węzłowa (ww+)	Razem
Grupa pacjentów bez przerzutów w węźle przedkrtaniowym (VI-)	186 87,74%	10 4,72%	196 92,45%
Grupa pacjentów z przerzutami w węźle przedkrtaniowym (VI+)	4 1,89%	12 5,66%	16 7,55%
Całość badanej grupy	190 89,62%	22 10,38%	212

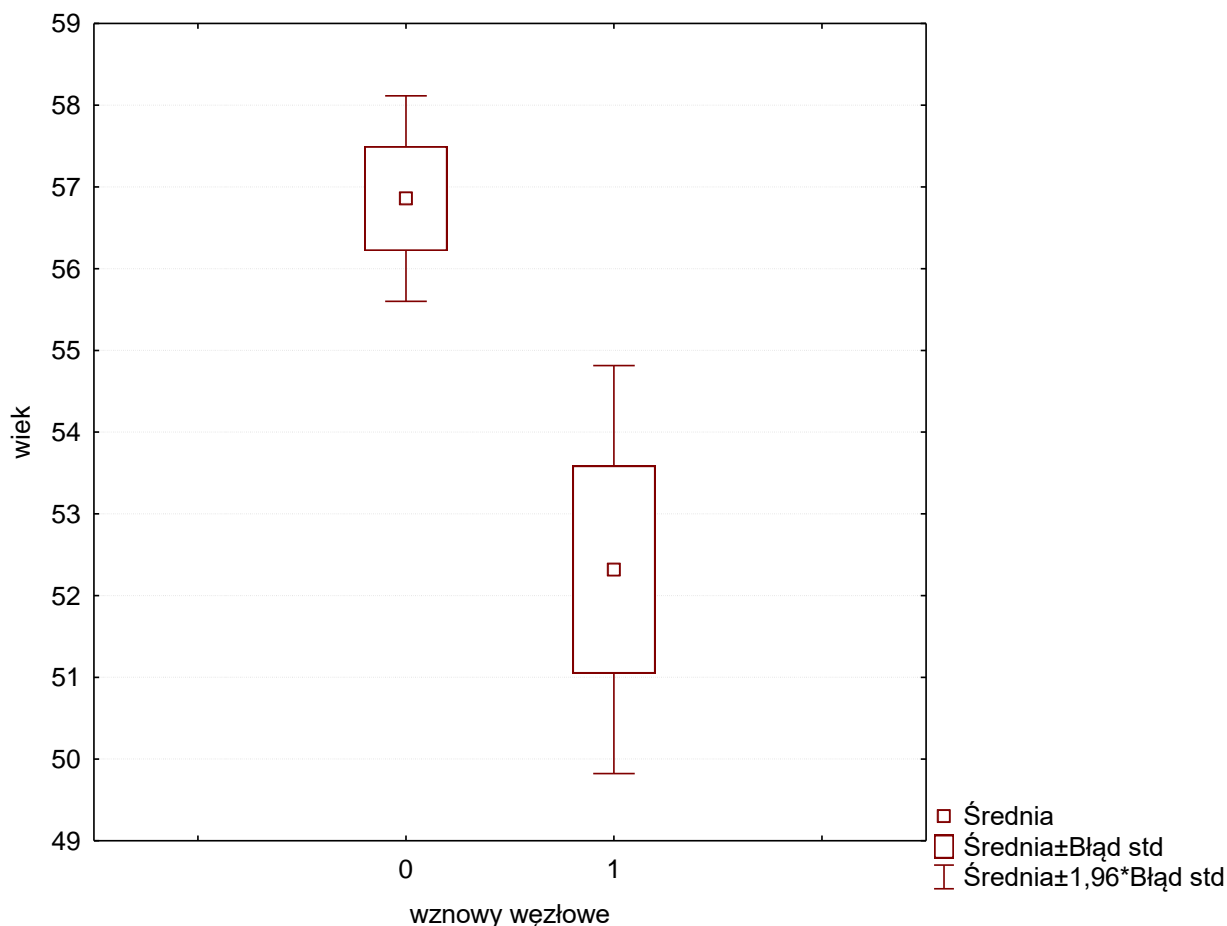


Rycina 11. Graficzny schemat zależności pomiędzy obecnością przerzutów w węźle przedkrtaniowym podczas pierwotnego zabiegu (VI+) a wystąpieniem wznowy węzłowej (ww) w dalszej obserwacji po zabiegu laryngektomii rekonstrukcyjnej. Test „Chi-kwadrat z poprawką Yatesa”, na poziomie istotności  $\alpha=0,05$ ;  $p=0,00000$ .

Zależność ta jest istotna statystycznie. To znaczy, że wystąpienie wznowy węzłowej zależy w sposób istotny od obecności przerzutów w węźle przedkrtaniowym. Dodatkowo wyliczono współczynnik Yule’a ( $\phi$ ), który określa siłę zależności ( $\phi = 0,6054306$ ). Oznacza to, że zależność pomiędzy tymi zmiennymi jest wysoka.

Kolejnym parametrem rozpatrywanym w aspekcie wznów węzłowych był wiek pacjenta. W grupie, w której wystąpiły przerzuty do głębokich węzłów chłonnych szyi w okresie obserwacji onkologicznej średnia wieku była istotnie niższa, co obrazuje rycina nr 12. Zaobserwowano więc istotną statystycznie korelację pomiędzy wiekiem pacjenta a wystąpieniem wznowy węzłowej. Zależność tę poddano analizie w teście „T-studenta” dla prób niezależnych,  $p=0,017970$ . Wynik

dowiódł znaczenia zmiennej wieku na ryzyko wystąpienia wznowy nowotworowej w obrębie układu chłonnego szyi pól bocznych.



Rycina 12. Graficzny schemat zależności pomiędzy wiekiem pacjenta a ryzykiem wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych szyi. Test „T-studenta” dla prób niezależnych,  $p=0,017970$ .

Istnieje istotna statystycznie różnica pomiędzy badanymi grupami. W grupie, w której występują wznowy węzłowe średnia wieku jest istotnie mniejsza niż w grupie, w której te wznowy nie występują.

#### 4.6 Wyniki leczenia onkologicznego i analiza przeżyć

Wyniki leczenia onkologicznego mierzone są parametrami określającymi długość przeżycia pacjenta oraz jego jakość życia po leczeniu, w tym przypadku możliwość zachowania narządu

krtani. Głównym parametrem, względem którego są analizowane wyniki, jest obecność przerzutu w węźle przedkrtaniowym.

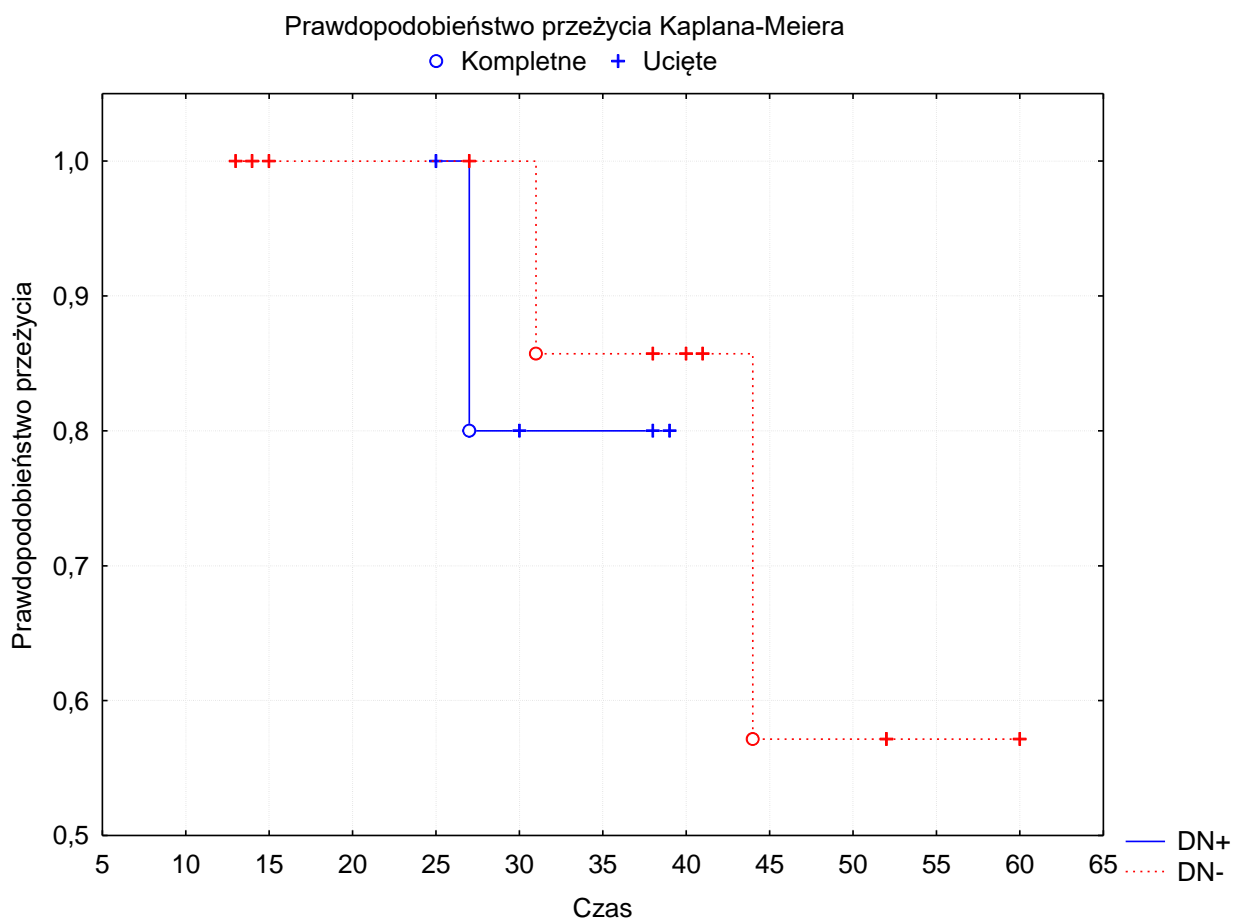
#### 4.6.1. Zachowanie narządu

Pierwszym rozpatrywanym parametrem wyniku leczenia metodą laryngektomii częściowych była możliwość zachowania narządu.

Zgodnie z ideą zachowania narządu, dla pacjentów leczonych metodą laryngektomii rekonstrukcyjnej istotnym parametrem jest zachowanie funkcji krtani jako drogi oddechowej i narządu głosu. Spośród 212 pacjentów leczonych z intencją zachowania narządu, u 18 (8,5%) pacjentów jako leczenie ratujące z powodu wznowy miejscowej wykonano laryngektomię całkowitą. Czas wykonania procedury całkowitego usunięcia krtani wahał się od 2 do 35 miesięcy od czasu pierwotnego leczenia chirurgicznego i średnio wynosił 21 miesięcy, tak więc 3- i 5-letnie przeżycia z zachowaniem narządu są identyczne i wynoszą 91,73%.

Parametrem rozpatrywanym w aspekcie zachowania narządu była obecność lub brak przerzutów w węźle przedkrtaniowym. Całkowite przeżycie pacjentów z pozytywnym i negatywnym węzłem przedkrtaniowym, którzy rozwinęli wznowę miejscową i zostali poddani laryngektomii całkowitej wyniosło ostatecznie 83,33% (ryc. 13) Spośród 18 pacjentów poddanych laryngektomii całkowitej 6 (33,3%) było z dodatnim węzłem przedkrtaniowym i 12 z negatywnym.





Rycina 13. Graficzne przedstawienie zależności czasu przeżycia dla pacjentów z dodatnim i ujemnym węzłem przedkrtaniowym. Test Wilcoxon'a według Gehena,  $p=0,45856$  wykazał, że nie istnieje statystyczna różnica pomiędzy badanymi grupami.

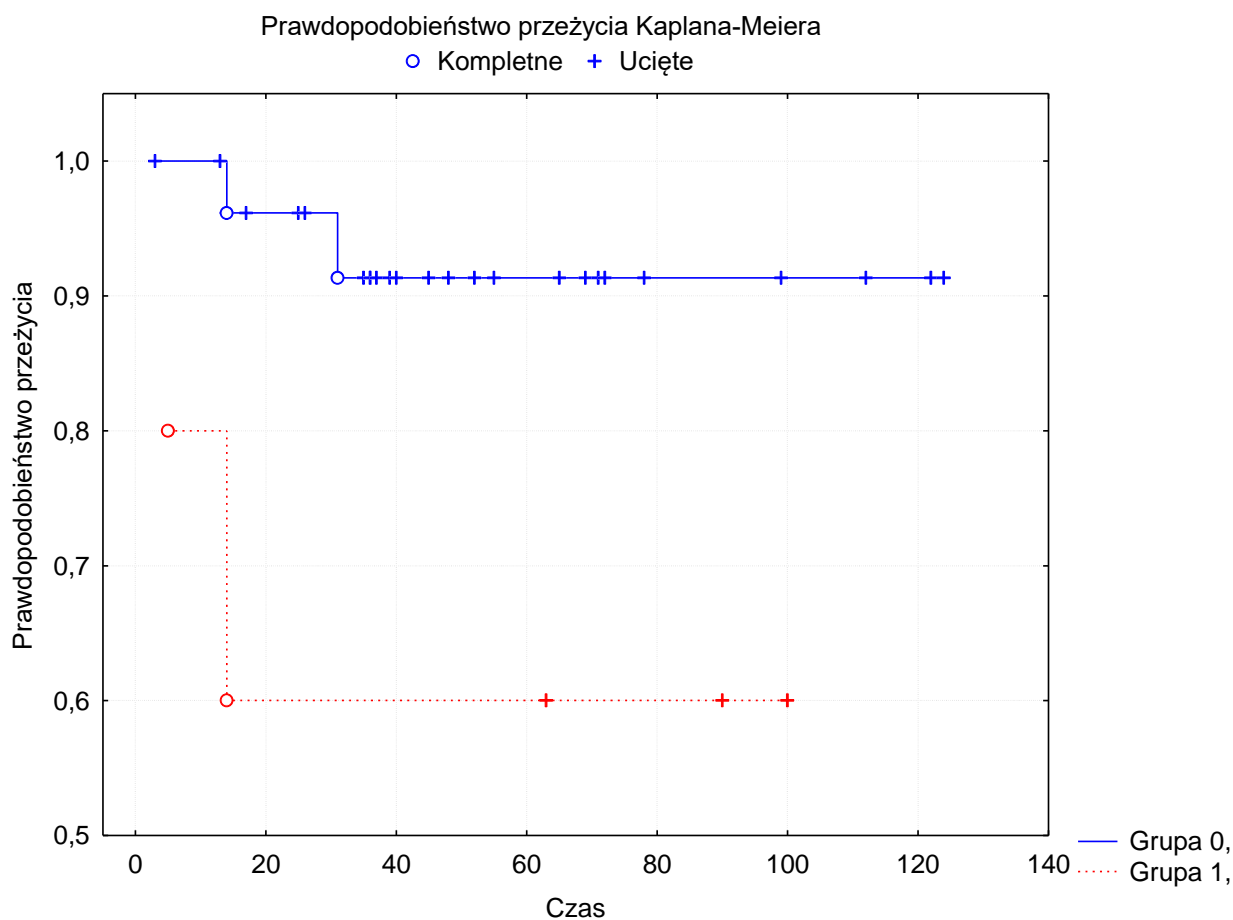
Przeanalizowano zależności pomiędzy przeżyciami z zachowaniem narządu a przeżyciami pacjentów poddanych laryngektomii całkowitej z powodu wznowy miejscowej względem kilku parametrów. W jej wyniku nie zaobserwowano zależności statystycznej pomiędzy grupą pacjentów poddanych operacji ratującej całkowitego usunięcia krtani a grupą, która zachowała krtani, względem stopnia zaawansowania miejscowego nowotworu T (T1b, T2), rodzaju przeprowadzonego leczenia pierwotnego, statusu marginesów chirurgicznych czy obecności przerzutów w węzłach szyjnych podczas pierwotnego zabiegu.

#### 4.6.2 Przeżycia 3- i 5-letnie

Kolejnym rozpatrywanym parametrem wyniku leczenia metodą laryngektomii częściowych był 3- i 5-letnie przeżycia. Średnie przeżycie w badanej grupie pacjentów wynosi 48,8 miesięcy.

Pierwszym parametrem rozpatrywanym w aspekcie długości przeżycia były wolne marginesy chirurgiczne. Przeżycie 3 i 5-letnie nie zależało istotnie od pozytywnych (48,5 miesięcy) bądź negatywnych (52,2 miesięcy) marginesów cięcia chirurgicznego.

Kolejnym parametrem rozpatrywanym w aspekcie długości przeżycia pacjenta była cecha N podczas pierwszej operacji. Badając wpływ na średnie przeżycie obecności przerzutów do węzłów chłonnych szyi podczas pierwotnego leczenia zaobserwowano, że pacjenci, u których stwierdzono przerzuty w węzłach szyjnych osiągnęli średnie przeżycie na poziomie 49,7 miesiąca, zaś pacjenci wolni od przerzutów 54,4 miesiąca i była to istotna statystycznie zależność ( $p=0,026$ ). Pacjenci bez przerzutów w węzłach chłonnych szyi osiągnęli dłuższy czas średniego przeżycia (Ryc. 14)

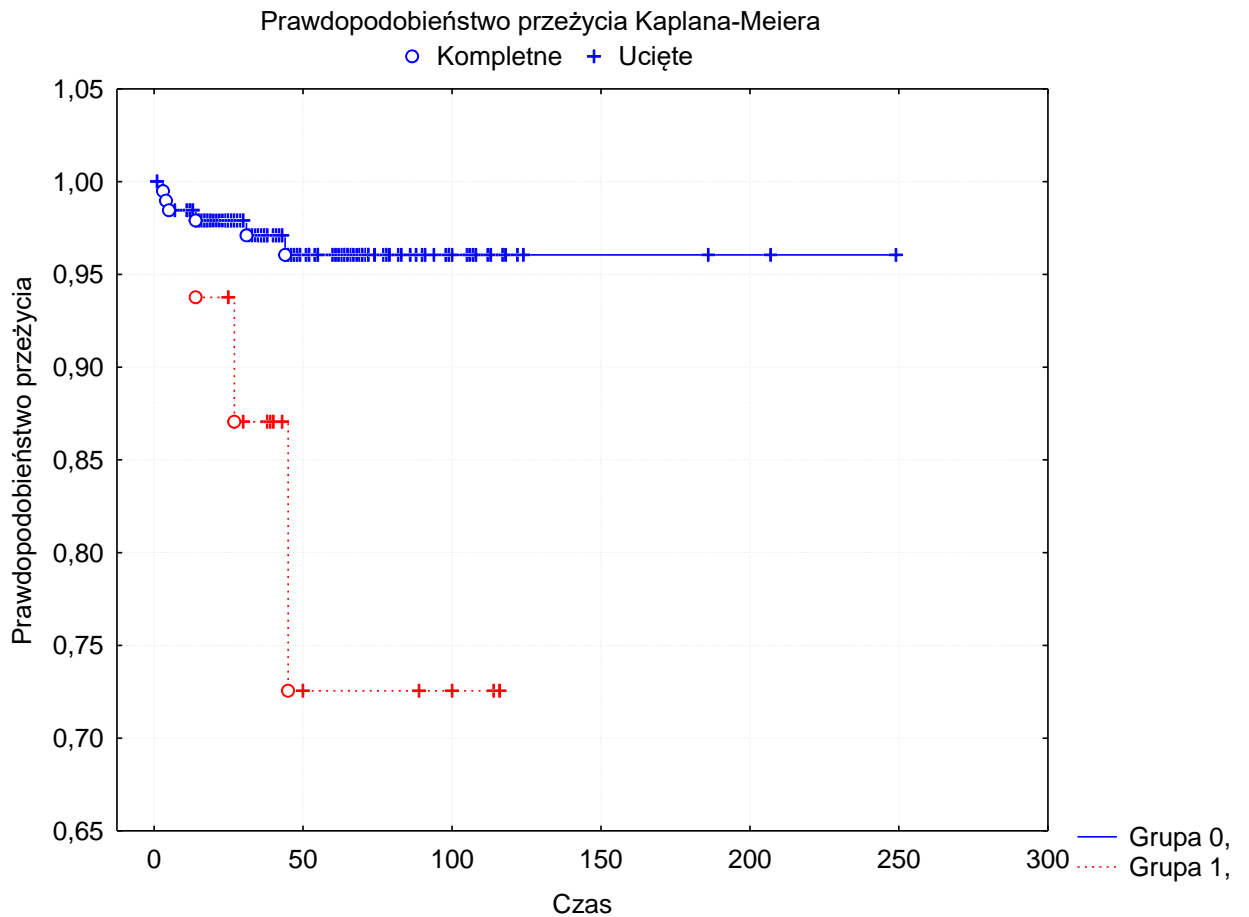


Rycina 14. Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy prawdopodobieństwem przeżycia a wystąpieniem przerzutów w węzłach chłonnych szyi podczas pierwotnego zabiegu.

Grupa 0 na wykresie to pacjenci bez obecności przerzutów w układzie chłonny szyi pól bocznych, zaś grupa o statystycznie mniejszym prawdopodobieństwie przeżycia to grupa z potwierdzonymi przerzutami w węzłach chłonnych szyi pól I-IV. Test Wilcoxon według Gehana,  $p=0,02665$  potwierdza, że istnieje istotna statystycznie różnica pomiędzy badanymi grupami. W grupie, w której nie występują przerzuty prawdopodobieństwo przeżycia jest istotnie większe niż w grupie obserwacji, w której przerzuty te występują.

Kluczowym parametrem rozpatrywanym w aspekcie długości przeżycia była obecność przerzutów w węzle przedkrtaniowym podczas pierwotnego leczenia. U pacjentów z dodatnim węzłem przedkrtaniowym średnie przeżycie osiągnęło 38,7 miesiąca, zaś dla pacjentów z negatywnym węzłem przedkrtaniowym było to 49,3 miesiąca. Wyraźnie dłuższy czas średniego przeżycia obserwowano więc u pacjentów, u których nie stwierdzono przerzutów w węzle przedkrtaniowym podczas pierwotnego leczenia, w tym przypadku zależność statystyczna była

silna ( $p=0,004$ ). Policzono prawdopodobieństwo przeżycia dla pacjentów z przerzutem w węźle przedkrtaniowym. Stwierdzono, że dla grupy z dodatnim węzłem przedkrtaniowym wynosi ona 62,5% zaś dla grupy, u której nie stwierdzono przerzutów w węźle przedkrtaniowym jest to 93,88%. Zależność ta jest wysoce istotna statystycznie ( $p=0,00001$ ). Obrazuje to rycina nr 15.



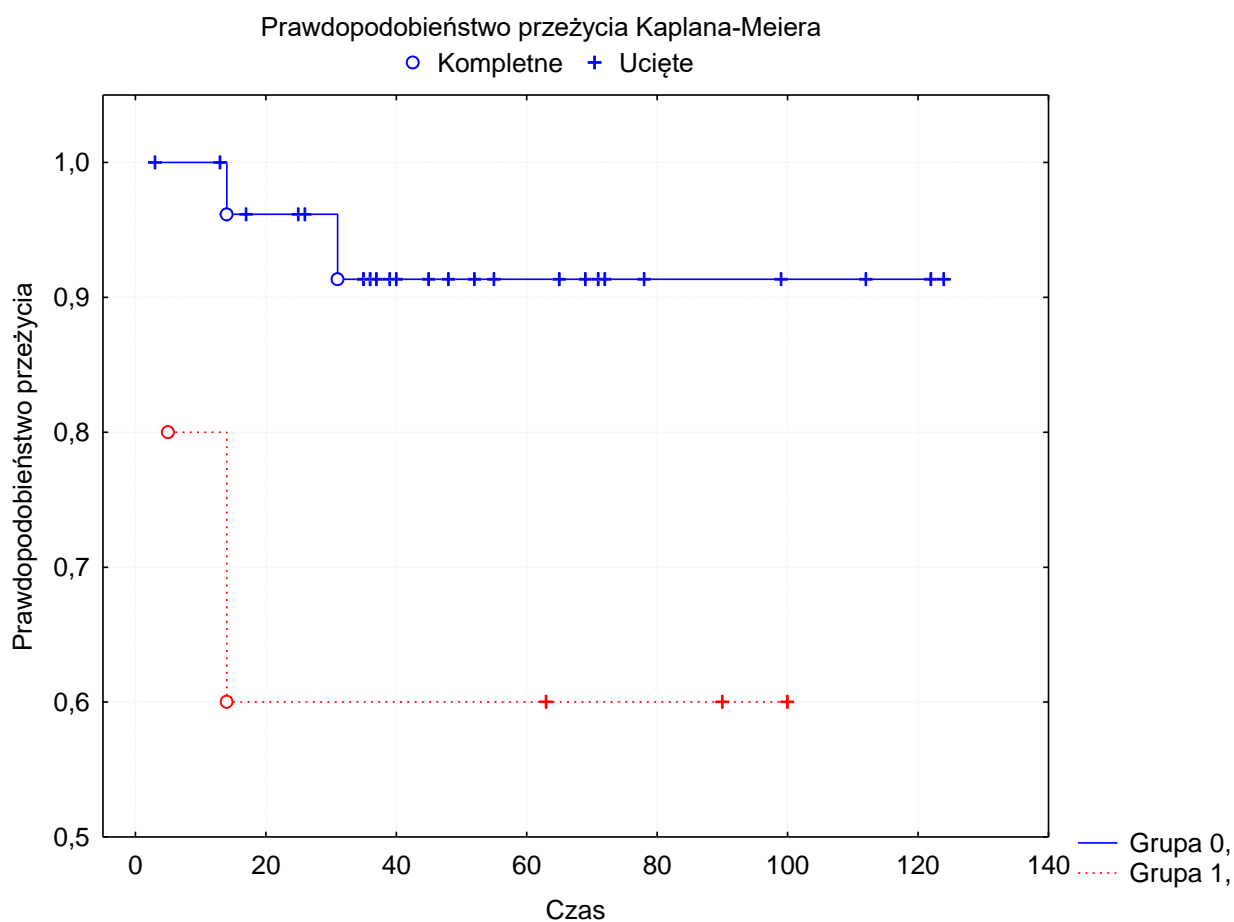
Rycina 15. Graficzne przedstawienie statystycznej zależności pomiędzy prawdopodobieństwem przeżycia u pacjentów z przerzutem w węźle przedkrtaniowym (Grupa 1) a pacjentami bez takiego przerzutu (Grupa 0).

Test Wilcoxona według Peto i Peto,  $p=0,00399$ . Istnieje istotna statystycznie różnica pomiędzy badanymi grupami. W grupie w której nie występują przerzuty w węźle przedkrtaniowym prawdopodobieństwo przeżycia jest istotnie większe niż w grupie obserwacji w której przerzuty te występują.

Uwzględniając analizę według metody Kaplana-Meiera dla całej grupy pacjentów, 3 i 5 letnie przeżycia wynosiły odpowiednio 96,7% i 95,78%. 3-letnie przeżycia dla pacjentów z dodatnim węzłem przedkrtaniowym były niższe i kształtowały się na poziomie 87,5% i różnica ta pomiędzy nimi a pozostałą grupą pacjentów bez przerzutu była istotna statystycznie ( $p=0,02$ ).

Dalsza analiza, z wydłużeniem czasu obserwacji wykazała, że 5-letnie przeżycia dla grupy pacjentów z dodatnim węzłem przedkrtaniowym są niższe i wynoszą 81,25%. Zależność statystyczna pomiędzy grupami pacjentów bez przerzutu a z przerzutem jest tu jeszcze silniejsza ( $p=0,0039$ ), co sugeruje, że w toku dalszej obserwacji rokowanie dla pacjentów z przerzutem w węzle przedkrtaniowym pogarsza się wraz z czasem obserwacji.

Jeszcze jednym parametrem rozpatrywanym w aspekcie długości przeżycia było wystąpienie niepowodzenia leczenia w postaci wznowy w układzie chłonny szyi. U chorych, u których zaobserwowano wznowę węzłową stwierdzono istotną statystycznie różnicę w powodzeniu leczenia ( $p=0,0219$ ). W grupie, w której nie występuje wznowa procesu nowotworowego w węzłach chłonnych szyi pól II-IV, prawdopodobieństwo przeżycia jest istotnie większe, niż w grupie, w której wznowy te występują. Przedstawiono to graficznie na rycinie nr 16.



Rycina 16. Graficzne przedstawienie statystycznej zależności pomiędzy prawdopodobieństwem przeżycia (czasem przeżycia) u chorych z zaobserwowaną w okresie „follow up” wznową procesu nowotworowego w układzie chłonny szczy (Grupa 1) oraz u pacjentów wolnych od wznowy węzłowej (Grupa 0).

Test Wilcoxon według Gehana,  $p=0,02665$ . Istnieje istotna statystycznie różnica pomiędzy badanymi grupami. W grupie, w której nie występują przerzuty prawdopodobieństwo przeżycia jest istotnie większe niż w grupie obserwacji, w której przerzuty te występują.

## 5. Dyskusja

Ze względu na ubogi drenaż limfatyczny okolicy głośni przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych regionów bocznych I-IV pojawiają się rzadko (4–10% w T1/T2), nawet w guzach bardziej zaawansowanych (20–25% w T3/T4).

Z przeprowadzonej analizy wyników leczenia 212 pacjentów z wczesnym rakiem głośni metodą laryngektomii rekonstrukcyjnej wynika, że celowa jest szczególna uwaga i skrupulatne badanie węzła lub węzłów przedkrtaniowych, czyli węzłów VI regionu szyi, ponieważ obecne w nich przerzuty są trudno dostępne diagnostycznie a mają brzemienne znaczenie dla wyników leczenia nowotworów krtani, dla których stanowią one pierwszą stację spływu chłonki. Potwierdza się tym samym negatywny wydźwięk samej nazwy węzła przedkrtaniowego, nazywanego Delfickim. Źródłosłów pochodzi od Pytii Delfickiej, której przepowiednie były mgliste i niejednoznaczne. We wczesnym raku głośni, najczęściej związanym z dobrym rokowaniem, od statusu tego węzła może zależeć los chorego.

Nawet przy nieznacznej penetracji guza głośniowego do okolicy podgłośniowej, zdolność do przerzutowania do okolicznych węzłów chłonnych rośnie (18–20%). Okolica podgłośniowa jest bogato zaopatrzona w naczynia limfatyczne, drenujące się przez błonę pierścienno-tarczową. Stąd właśnie droga przerzutowania do węzła leżącego w linii pośrodkowej błony pierścienno-tarczowej, czyli węzła delfickiego („przepowiadającego”), historycznie mającego znaczenie prognostyczne dla przebiegu choroby. Spływ chłonki może się kierować również do węzłów chłonnych przytchawicznych. Detekcja zarówno węzłów przedkrtaniowych, jak i przytchawicznych oraz okołotchawicznych (tzw. trzewnych, region VI szyi), jest trudna nawet przy użyciu nowoczesnych metod obrazowania (KT lub MRI).

### 5.1 Obrazowanie węzła przedkrtaniowego

W powyższej analizie potwierdzono istotne znaczenie węzła przedkrtaniowego dla rokowania oraz potwierdzono trudności w jego uwidocznieniu w okresie przedoperacyjnym. Węzły przedkrtaniowe, pomimo swojego bardzo płytkiego położenia, są trudne do badania palpacyjnego nawet dla doświadczonego klinicysty. Są też trudne do rzetelnej diagnostyki za pomocą badań obrazowych. Pierwszy problem stanowią mikroprzerzuty, czyli depozyty komórek nowotworowych

o wielkości od 0,2 mm do 2 mm, które nie są widoczne ani w badaniu ultrasonograficznym ani w KT lub MRI [77, 99, 134]. Odsetek mikroprzerzutów waha się w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, zaawansowania i cech utkania histologicznego guza. Dla okolicy głośni, ze względu na ubogą sieć chłonną, jest on niski. Natomiast dla raków wywodzących się z kieszonki krtaniowej, okolicy fałdu nalewkowo-nagłośniowego lub okolicy zapierściennej odsetek mikroprzerzutów nawet w niskich stopniach zaawansowania narządowego T jest znamienne wyższy [53, 49, 71].

W okolicy przedkrtaniowej uwidocznienie nawet 5-8 mm węzła położonego na błonie pierścienno-tarczowej jest trudne ze względu na warunki anatomiczne. Uwidocznienie węzłów regionu VI jest zdecydowanie łatwiejsze przy ich powiększeniu, w przypadkach zmian zapalnych tarczycy [30, 45, 88, 89].

Aby poprawić rozdzielczość, specyficzność, czułość ultrasonografii do oceny węzłów chłonnych szyi zastosowano obrazowanie Dopplerowskie. Do cech takich jak lokalizacja, długość osi krótkiej i długiej węzła, kształtu, echostruktury, homogenności, obecności wnęki i cech takich jak kalcyfikacja, martwica, grupowanie w pakiety dodano wzór naczyniowy. Stwierdzono, że cechy sugerujące przerzutowy charakter węzła to okrągły kształt, wysoko homogenna echostruktura, brzeżne unaczynienie i wzmożony przepływ naczyniowy. Niestety nie dotyczy to węzłów z mikroprzerzutem lub małych, poniżej 5 mm. W okolicy przedkrtaniowej nie ma też innych charakterystycznych dla procesu złośliwego cech, jak uwapnienie, obszary nekrozy czy grupowanie w pakiety. Wartość ultrasonografii można podnieść, gdy stwierdzi się podejrzany węzeł i potwierdzi obecność komórek nowotworowych metodą punkcji cienkoigłowej [27, 34, 74, 140].

## 5.2 Rola węzła przedkrtaniowego dla rokowania w poszczególnych ogniskach pierwotnych raków głowy i szyi

Znaczenie prognostyczne węzła przedkrtaniowego zostało udokumentowane dla pacjentów z rakiem tarczycy, u których wystąpienie przerzutów wpływało istotnie na obniżenie odsetków przeżyć. Leczenie chirurgiczne tzw. kompartmentu centralnego (central neck compartment), czyli jedno lub obustronnie regionu VI, jest powszechnie przyjętą procedurą zarówno diagnostyczną (stagingową) jak i terapeutyczną. Ograniczenia anatomiczne tego regionu to u góry kość gnykowa, bocznie tętnica szyjna wspólna, powierzchownie to blaszka powierzchowna powięzi głębokiej szyi, a ku tyłowi jej blaszka głęboka. Ku dołowi region ten rozciąga się do wcięcia mostka I łączy się z regionem VII, czyli układem chłonnym śródpiersia górnego. Dolne ograniczenie regionu stanowi



żyła bezimienna po stronie prawej i analogiczna płaszczyzna pozioma po stronie lewej. Operacje elektywne, czyli zabiegi selektywnej eradykacji poziomu VI, polegają na usunięciu tej grupy węzłów chłonnych ze względu na najwyższe ryzyko gromadzenia się tu mikroprzerzutów. Procedura ta pozwala na usunięcie przerzutów do węzłów chłonnych, które nie są jeszcze zmienione morfologicznie. Kolejną korzyścią takiej opcji leczenia jest możliwość dokładnej oceny histopatologicznej tego wycinka układu chłonnego pod względem obecności przerzutów (pN+), stąd zabieg elektywny zapewnia precyzyjny staging szyi [59, 138].

Przerzutowe węzły przedkrtaniowe są nie tylko dowiedzionym złym czynnikiem prognostycznym dla raków tarczycy w zakresie wznów regionalnych i długości przeżycia, ale także prognostykiem kontralateralnego szerzenia się przerzutów w przypadkach raka brodawkowego tarczycy. To stanowi cenną wskazówkę terapeutyczną, wymusza wykonanie zabiegu całkowitego usunięcia tarczycy i operację węzłową po stronie przeciwnej do lokalizacji pierwotnej raka [11, 43, 59, 60].

Jednocześnie procedura diagnostyczna centralnej operacji węzłowej pozwala na wyłonienie grupy pacjentów bez przerzutów w regionie VI, którzy są wówczas kwalifikowani jako pacjenci niskiego ryzyka. W tych przypadkach można poprzestać na hemityroidektomii i uniknąć nadmiernej eskalacji leczenia metodą amputacyjną [142].

Pomimo udokumentowanej wartości onkologicznej, procedura chirurgicznej eradykacji kompartmentu centralnego jest obciążona potencjalnym powikłaniem uszkodzenia nerwów krtaniowych wstecznych i gruczołów przytarczowych, stąd wiele prac poświęconych szczegółowej anatomii chirurgicznej tego regionu. Zdecydowaną większość węzłów usuwanych podczas zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych stanowią węzły przytchawicze, nie będące przedmiotem rozważań w przypadkach wczesnego raka głośni, natomiast węzły przedkrtaniowe nie są rutynowo wykrywane podczas dysekcji tego regionu [61, 131, 138].

Pozytywna i negatywna wartość predykcyjna przerzutów do węzłów przedkrtaniowych w bardziej zaawansowanych rakach głośni jest udokumentowana. Tym bardziej zasadnym jest zatem aktywne poszukiwanie utkania tych węzłów podczas operacji otwartych krtani w przypadkach o niskim i umiarkowanym stopniu zaawansowania. Staranna ocena regionu VI jest obligatoryjna, a w razie braku makroskopowej obecności węzła wskazane jest pobieranie tkanki przedkrtaniowej w poszukiwaniu mikroprzerzutów w tej okolicy [17, 37, 72, 93].

### 5.3 Wpływ węzła przedkrtaniowego na wyniki leczenia wczesnego raka głośni

Spośród różnych lokalizacji raka krtani, w związku z patofizjologią regionu i biologią guzów, najlepsze rokowania obserwuje się w rakach głośni, dla których przeżycia 5-letnie wynoszą średnio 80–85%. Dla wczesnych raków głośni leczonych metodą otwartej chirurgii rekonstrukcyjnej odsetki 5-letnich przeżyć, przeżyć zależnych od choroby, kontroli lokoregionalnej, zachowania narządu, oscylują wokół 93%, 97%, 97% i 98% [123]. Wyniki leczenia w grupie analizowanej przeze mnie były tylko nieznacznie niższe. Niemniej już przy penetracji podgłośniowej nacieku i konieczności poszerzenia pola ku dołowi, o okolicę pierścienia chrząstki pierścieniowatej, odsetki prezentowane przez Rizzotto i wsp [95] spadały i kształtowały na poziomie 79%, 68% i 69%. Jedną z najważniejszych zmiennych powiązanych z rokowaniem i wynikami leczenia w analizowanej grupie pacjentów okazał się przerzutowo zmieniony węzeł przedkrtaniowy.

Jak wspomniano powyżej, wczesny rak głośni nie przerzutuje w wysokim odsetku przypadków, ze względu na skąpe unaczynienie chłonne głośni. Specyficznym subregionem w obrębie piętra środkowego krtani jest spoidło przednie, które ze względu na brak ochrzęstnej wewnętrznej w miejscu połączenia płytek chrząstki tarczowatej pozbawione jest naturalnej bariery ochronnej. Stąd większa predyspozycja do szerzenia się komórek nowotworowych drogą przez mikroszczeliny tkankowe spoidła przedniego. Kolejny szlak przerzutowania wiedzie poprzez naczynia chłonne z okolicy podgłośniowej krtani [53, 63, 83].

W badanej grupie chorych dowiedziono występowania statystycznie istotnej zależności pomiędzy obecnością przerzutów w węźle przedkrtaniowym podczas pierwotnego leczenia chirurgicznego a wznową miejscową i wznową węzłową w okresie obserwacji pooperacyjnej. Wznowa węzłowa wydaje się być naturalną konsekwencją szerzenia się mikroprzerzutów z zajętego węzła przedkrtaniowego poprzez skrzyżowane drogi chłonne, obustronnie do kolejnych stacji sływu chłonki, czyli do węzłów poziomu III, IV oraz wstecznie do poziomu II. Udowodniono, że pacjenci z mikroprzerzutem  $<0,1\text{mm}$  mają takie samo rokowanie jak pacjenci z negatywnym węzłem wartowniczym i nie wymagają dodatkowej selektywnej operacji węzłowej natomiast przy wielkości mikroprzerzutu  $0,2\text{ mm}$  istnieje ciągle ryzyko, że w 10% przypadków przerzuty są obecne poza węzłem wartownikiem. Do rzetelnego rozpoznania mikrodepozytów komórek nowotworowych wymagane jest cieńsze skrawanie węzła a poza rutynowym barwieniem hematoksyliną i eozyną zastosowanie metod histochemicznych i molekularnych. Mało dokładne badanie patologiczne jest mankamentem i ograniczeniem techniki znakowania wartownika.

Konwencjonalne badanie histologiczne nie diagnozuje mikroprzerzutów ( $> 0,2\text{mm}$ ) a takie skupiska komórek przerzutowych są potencjalnie obecne w 30% przypadków. To ograniczenie metody rutynowej histologii prowadzi do powstawania wznów na szyi po operacjach węzłowych prowadzonych zgodnie ze sztuką chirurgiczną, ale odsetek wznów węzłowych maleje do 0% po zastosowaniu pooperacyjnej radioterapii.

Odrębnego wytłumaczenia wymaga mechanizm wystąpienia niepowodzeń miejscowych (wznów miejscowych). Zapewne było to powiązane z bezpośrednim sąsiedztwem anatomicznym i „wysianiem” komórek nowotworowych początkowo do regionu spoidła przedniego, czyli regionu o fizjologicznie słabej barierze przeciw-nowotworowej i w związku z tym małej oporności na progresję raka, a następnie do okolicy neo-krtani. W literaturze przedmiotu opisano, że obecność mikroprzerzutu w węźle przedkrtaniowym może być źródłem przetrwałej lub nawrotowej choroby nowotworowej, która ujawnia się jako kliniczna wznowa w tej lokalizacji w przypadkach raka tarczycy [15]. Można się więc tu dopatrywać pewnych analogii do wznowy miejscowej w przypadku raka krtani.

Pochodną opisanych niepowodzeń miejscowych i węzłowych powiązanych z obecnością przerzutu w węźle przedkrtaniowym jest dalsza współzależność z istotnie niższym odsetkiem zachowania narządu i wyższym odsetkiem laryngektomii całkowitych oraz współzależność ze skróceniem czasu przeżycia w tej grupie chorych. Bardzo ważnym wynikiem jest fakt, że w toku wydłużania czasu monitorowania z 3 do 5 lat, rokowanie dla pacjentów z przerzutem w węźle przedkrtaniowym pogarsza się wraz z czasem obserwacji.

#### 5.4 Wpływ innych czynników rokowniczych na wyniki leczenia wczesnego raka głośni

Czynniki epidemiologiczne i ogólne wpływające na wyniki leczenia i przeżycia we wczesnych rakach głośni poza stopniem zaawansowania loko-regionalnego to: ogólny stan zdrowia, wiek, choroby towarzyszące oraz kontynuacja nałogów. W przeprowadzonej analizie wiek pacjenta okazał się istotnym parametrem dla powodzenia leczenia. Gorsze wyniki (przeżywalności i zachowania narządu) uzyskano dla młodszych pacjentów. To zapewne wynika z obserwowanej większej dynamiki zmian rozrostowych u młodych chorych a gorsze rokowania ze względu na młody wiek znajdują potwierdzenie w licznych publikacjach [32, 100, 119].

Ponadto przeprowadzona analiza wieloczynnikowa wskazała, że wśród młodszych pacjentów istotnie częściej wystąpiły przerzuty do węzła przedkrtaniowego.

Najistotniejszym czynnikiem wpływającym na możliwość wystąpienia niepowodzenia w formie wznowy miejscowej jest tzw. czystość onkologiczna, czyli wolne od nacieku raka marginesy operacyjne. Dla wczesnych i umiarkowanie zaawansowanych raków głośni oraz podgłośni powinny być nie mniejsze niż 5 mm. Tylko w nielicznych, wybranych przypadkach raków głośni o niskim stopniu zaawansowania klinicznego T1 margines ten może być mniejszy. W niniejszej analizie dodatnie marginesy stwierdzono u 10 na 212 pacjentów (4,7%). Spośród nich u 3 na 10 (30,0%) wystąpiła wznowa miejscowa. U 17 na 202 (8,4%) pacjentów mieliśmy do czynienia ze wznową miejscową mimo histologicznie czystych marginesów operacyjnych, tak więc w badanej próbie nie potwierdzono ważkiego znaczenia bezpiecznego marginesu operacyjnego, prawdopodobnie ze względu na relatywnie niewielką liczebnie grupę chorych. Również bez znaczenia był stopień zaawansowania miejscowego T1 versus T2 oraz typ laryngektomii rekonstrukcyjnej, co wynikało zapewne z poprawnie dobranej techniki chirurgicznej i adekwatnego zakresu resekcji. Liczni autorzy podkreślają, że zaletą częściowych laryngektomii rekonstrukcyjnych jest szeroka gama procedur, możliwość modyfikacji typu procedury i „przykrojenia jej na miarę” konkretnego pacjenta [29, 79, 101, 120].

Dla rokowania bardzo istotna jest obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych; wówczas u pacjentów z regionalnymi przerzutami obserwuje się obniżenie odsetka przeżyć 5 - letnich do 35%. W analizowanej grupie przerzuty w regionach II-IV wystąpiły u zaledwie 4 chorych, podczas gdy przerzuty do węzła przedkrtaniowego u 16 pacjentów. Potwierdza to znaczenie węzła Delfickiego jako wartownika i niekwestionowanej pierwszej stacji sływu chłonki. Przerzuty do regionów bocznych pozostały bez wpływu na losy badanej grupy chorych. Rokowniczo niepomysłne dla chorych jest również wystąpienie wznowy węzłowej w węzłach chłonnych szyi w okresie „follow up” pooperacyjnego. Ta zależność obserwowana w wielu ośrodkach znalazła potwierdzenie u naszych chorych. Niepowodzenie leczenia w postaci przerzutów do węzłów chłonnych szyi pogarszało istotnie przeżycia ogólne i przeżycia z zachowaniem narządu.

Rokowniczo w onkologii bardzo istotna jest cecha M, niemniej ze względu na charakter badanej grupy chorych z wczesnym rakiem głośni, nie stwierdzono u żadnego z naszych pacjentów przerzutów odległych.

Bardzo niekorzystny czynnik stanowi zewnątrzorebkowe szerzenie się komórek raka w przerzutowo zmienionych węzłach chłonnych. Liczne badania wykazały, że proces ten jest ściśle związany zarówno z możliwością powstania wznowy miejscowej, jak i przerzutów odległych, niemniej nie było to przedmiotem analizy w przedstawianej pracy. W żadnym przypadku,

u chorych z przerzutami do układu chłonnego szyi, w badaniu histopatologicznym nie potwierdzono przekroczenia czy też naciekania torebki węzła chłonnego.

### 5.5 Wpływ dodatniego węzła przedkrtaniowego na postępowanie pooperacyjne

Dzięki potwierdzeniu obecności komórek przerzutowych w węzłach tej okolicy można wprowadzić u pacjenta zwiększony poziom czujności onkologicznej. Jest to w pełni uzasadnione dzięki obserwacjom klinicznym łączącym przerzut z podwyższonym ryzykiem niepowodzeń zarówno miejscowych jak i węzłowych w toku obserwacji. Dowiedziono, że guzy głośni, które pomimo niskiego stopnia zaawansowania narządowego przerzutują do węzłów przedkrtaniowych, charakteryzują się złośliwymi i agresywnymi cechami biologicznymi [15, 52, 109].

Leczenie wczesnych raków głośni metodą laryngektomii rekonstrukcyjnej z założenia jest leczeniem radykalnym i samodzielnym [4, 29, 32, 38, 95, 120, 121, 122, 123].

Dołączanie kolejnej metody leczenia, uzupełniającej radioterapii, nie jest rutynowe i powinno mieć miejsce wyłącznie w wybranych przypadkach. Należy tu wymienić rokowniczo niekorzystne znaleziska w trakcie badania patologicznego preparatu operacyjnego: pozytywne marginesy chirurgiczne, zatory komórek nowotworowych w drobnych naczyniach krwionośnych, szerzenie się wzdłuż osłonek nerwów lub przerzuty do układu chłonnego szyi, zwłaszcza z przekraczaniem torebki węzła. Uzupełniająca radioterapia w rakach głowy i szyi w przypadku jednego pozytywnego węzła chłonnego pozostaje przedmiotem kontrowersji. Dodatkową trudnością jest wyznaczenie pól dla uzupełniającej radioterapii u pacjentów po laryngektomiach częściowych, ze względu na konieczność osłonięcia zrekonstruowanej neokrtani [20, 25, 56, 62, 69, 94, 102, 111, 117, 130].

Jest to związane z podwyższonym ryzykiem nasilonych odczynów popromiennych, które mogłyby zaprzepaścić możliwość rehabilitacji i przywrócenia funkcji krtani. Nawet nowoczesne metody radioterapii, jak IMRT (intensity modulated radiation therapy ) z możliwością dostosowania pola do nieregularnego kształtu drobnych pól na szyi nie dają gwarancji ochrony neokrtani. Ponadto, o ile w przypadku dodatnich marginesów operacyjnych uzyskano konsensus co do napromieniania, wyznaczając dawkę 62-66 Gy, o tyle w przypadku pozytywnego węzła przedkrtaniowego pozostaje to do partykularnej decyzji konsylium [25, 84, 127].

## 6. Podsumowanie

Retrospektywna analiza dużej i jednorodnej grupy pacjentów z wczesnym rakiem głośni pozwala na doskonalenie zarówno techniki leczenia jak i metod postępowania pooperacyjnego. Znając dodatkowe czynniki, które mogą stanowić o sukcesie lub niepowodzeniu naszego postępowania onkologicznego, możemy zmienić lub zmodyfikować podejście do samej techniki operacyjnej, leczenia uzupełniającego i schematu kontroli pooperacyjnych. Te nowo udokumentowane czynniki rokownicze, jak obecność przerzutów w węźle przedkrtaniowym, stanowią podstawę do modyfikowania postępowania z pacjentem.

Obecność przerzutów do węzłów chłonnych przedkrtaniowych stwierdzono u 16 na 212 pacjentów, co stanowi 7,55% całej grupy objętej badaniem. Pacjenci z tej grupy istotnie częściej rozwijali wznowę miejscową, mimo radykalnego zabiegu chirurgicznego. Wystąpienie przerzutów raka głośni do węzła przedkrtaniowego znacząco obniżyło 3-letnie przeżycie (87,5%) i 5-letnie przeżycie (81,25%) pacjentów względem grupy bez przerzutów (odpowiednio 96,7% i 95,78%). Ważnym czynnikiem rokowniczym dla powodzenia leczenia okazał się wiek pacjenta. U młodszych pacjentów przerzuty w węźle przedkrtaniowym występowały istotnie częściej. Gorsze były też wyniki (zarówno przeżywalności jak i zachowania narządu) dla pacjentów młodszych. Kolejnym czynnikiem niekorzystnym w badanej grupie było wystąpienie wznowy węzłowej w okresie „follow up” po operacji rekonstrukcyjnej i istotnie wpłynęło na gorsze wyniki przeżycia. Co istotne, rokowanie dla pacjentów z przerzutem w węźle przedkrtaniowym pogarsza się wraz z wydłużaniem się czasu obserwacji a odsetki przeżyć spadają ze względu na niepowodzenia związane z chorobą nowotworową.

## 7. Wnioski

Przerzuty do węzła przedkrtaniowego w sposób istotny wpływają na wyniki leczenia u chorych z wczesnym rakiem głośni, w stopniu zaawansowania miejscowego (T1b i T2), leczonych chirurgicznie z zachowaniem narządu metodą laryngektomii rekonstrukcyjnej.

Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych przedkrtaniowych w badanej grupie chorych (16/212) w pełni uzasadnia uzupełnienie techniki otwartej chirurgii krtani o staranną inspekcję regionu VI szyi.

Wystąpienie przerzutów wczesnego raka głośni do węzłów przedkrtaniowych jest powiązane z wystąpieniem w tej grupie chorych wznów węzłowych i miejscowych w toku obserwacji pooperacyjnej.

Przerzuty w węzłach przedkrtaniowych wpływają na możliwość zachowania narządu i długość przeżycia 3- i 5-letniego.

Metoda chirurgicznej laryngektomii rekonstrukcyjnej we wczesnym raku krtani zapewnia objęcie węzłów przedkrtaniowych polem resekcji i stanowi jedną z zalet tej techniki chirurgicznej.

## 8. Streszczenie

### 8.1. Streszczenie w języku polskim

Zajęcie przerzutami węzłów przedkrtaniowych jest dobrze znanym negatywnym prognostykiem u chorych na raka krtani. Węzły te są zlokalizowane w polu szyjnym VI, pomiędzy chrząstką tarczowatą i pierścieniowatą. Węzły te, należące do węzłów środkowych szyi, nazywane są węzłami Delfickimi ze względu na ich wpływ na losy pacjenta.

Cel: Celem tej analizy jest ocena znaczenia klinicznego węzła Delfickiego u pacjentów z wczesnym rakiem głośni, porównanie ilości wznów węzłowych i miejscowych oraz przeżyć (całkowitych i z zachowaniem narządu) u pacjentów z pozytywnym i negatywnym węzłem przedkrtaniowym.

Metoda: W Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej w Poznaniu w latach 1989-2008 wykonano 212 laryngektomii rekonstrukcyjnych u pacjentów w stopniu zaawansowania T1b i T2 z zajęciem spoidła przedniego. Wśród tej liczby było 114 pacjentów po laryngektomii wg Calero, 71 pacjentów po cricohyoidoepiglotopeksji (CHEP), 20 po laryngektomii wg Sedlačka-Tuckera i 7 po cricohyoidopeksji (CHP). Cała ta grupa została retrospektywnie przeanalizowana. We wszystkich 212 przypadkach oceniono wpływ obecności przerzutów w węzle Delfickim i jego korelację względem klinicznych i histopatologicznych czynników takich jak wiek, płeć, stopień zaawansowania guza oraz ich wpływ na pojawienie się wznowy miejscowej czy węzłowej oraz na przeżycia.

Wyniki: Spośród 212 pacjentów, u 75 podczas pierwotnego leczenia w okolicy przedkrtaniowej zlokalizowano, pobrano podejrzaną tkankę i przesłano do badania histopatologicznego (w 16 przypadkach była to tkanka tarczycy, 11- tkanka łączna, 34-tkanka węzłowa). W 137 pozostałych przypadkach nie pobrano tkanki przedkrtaniowej ponieważ po odsłonięciu jej nie stwierdzono materiału do pobrania – były to tylko mięśnie i powięź. W 16 przypadkach stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych regionu VI. Wznowa węzłowa i miejscowa wystąpiła u 37 pacjentów spośród 212 (17,5%). Stwierdzono pozytywną korelację pomiędzy wznową miejscową i przerzutami do węzła Delfickiego. Spośród 20 pacjentów, którzy rozwinęli wznowę miejscową, 13 miało pozytywny węzeł przedkrtaniowy ( $p < 0,005$ ). Również w grupie pacjentów, u których w toku obserwacji po zabiegu mieliśmy do czynienia ze wznową węzłową, odnotowano wysoce istotną statystycznie zależność z wystąpieniem przerzutu w węzle Delfickim przy pierwotnym zabiegu. W grupie 22 pacjentów ze wznową węzłową, 12 miało



dodatni węzeł przedkrtaniowy, a 10 negatywny ( $p < 0,005$ ). Analiza wykazała, że wskaźnik przeżycia pacjentów z zachowaniem narządu również istotnie zależał od przerzutu raka głóśni do regionu VI. Dla pacjentów z pozytywnym węzłem wyniósł 62,5%, zaś z negatywnym 93,88%. Obecność przerzutów w węzle przedkrtaniowym miało duży wpływ także na całkowite przeżycie pacjentów ( $p = 0,004$ ). Było to odpowiednio 38,7 miesięcy (87,5% 3-letnich przeżyć) dla pacjentów z dodatnim węzłem i 49,3 miesięcy (96,7% 3-letnich przeżyć) dla pacjentów z ujemnym węzłem Delfickim.

Wnioski: Węzeł Delficki powinien być oceniony histologicznie przy okazji każdego zabiegu techniką otwartą aby dostarczyć informacji odnośnie ewentualnej operacji węzłowej, czujniejszego postępowania pooperacyjnego i zmiany strategii „follow up”. Przerzuty wczesnego raka głóśni do węzłów poziomu VI zaliczamy do negatywnych czynników prognostycznych. Co więcej, ta grupa pacjentów jest obciążona zwiększonym ryzykiem wznów węzłowych, wznów miejscowych, krótszych czasów przeżycia i ryzykiem utraty narządu głosu. Zaleca się by poszukiwać i pobierać materiał regionu VI w poszukiwaniu węzłów przedkrtaniowych u wszystkich pacjentów poddanych chirurgii otwartej. Jeśli mamy do czynienia z podejrzanym węzłem Delfickim, to przy pierwotnym leczeniu chirurgicznym należy uważnie usunąć całą tkankę przedkrtaniową i zwrócić szczególną uwagę na wszystkie regiony boczne szyi w poszukiwaniu potencjalnych przerzutów. Należy się zastanowić czy nie byłoby celowe rozważenie leczenia uzupełniającego w grupie pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie przerzutem do węzła przedkrtaniowego.

## 8.2. Streszczenie w języku angielskim

Metastatic infiltration of prelaryngeal lymph node is well known negative feature in larynx cancer. They are located in level VI, between the thyroid cartilage and the cricoid cartilage. That lymph nodes of central neck compartment are called the Delphian nodes (DN) because of its impact for survival.

**Objective:** The aim of this analysis is to evaluate the clinical significance of Delphian lymph node (DN) metastasis in early glottic cancer, to compare the rate of regional and local recurrences and survival rates (overall and with organ preservation) in patients with positive and negative Delphian node.

**Method:** 212 patients with T1b and T2 glottic cancer with anterior commissure involvement underwent partial reconstructive laryngectomies between years 1989 and 2008 in our department. In this number was 114 laryngectomies ac. Calcareo, 71 CHEP, 20 ac. Sedlaček-Tucker and 7 CHP. All that patients were retrospectively reviewed. In those 212 patients DN status was correlated with clinical and pathologic factors, including age, gender, tumor size and central and lateral nodal metastasis.

**Results:** Out of 212 patients, in 75 cases during the primary treatment, the suspected prelaryngeal tissue was found, harvested and separately sent for histological investigation (16-thyroid, 11-fat, 14-connective tissue, 34-lymph nodes). In 137 remaining cases, there were only muscles and fascia without even a small amount of tissue to be taken. In 16 cases metastases to DN appeared. Local and regional recurrence developed in 37 out of 212 patients (17.5%). There was significant correlation between local relapse and prelaryngeal node metastases. 13 patients had positive DN ( $p < 0.005$ ) out of 20 cases with local recurrence. There was also significant correlation between nodal relapses and DN metastases. 12 had positive DN and 10 were DN negative ( $p < 0.005$ ) out of 22 cases with nodal relapse. The organ preservation rates for DN positive and DN negative patients were 62.5 and 93.88%. There was a significant difference in the mean survival between the groups with positive and negative DN ( $p = 0.004$ ; 38.7 vs. 49.3 months).

**Conclusions:** DN should be assessed during operation to provide information for neck dissection, postoperative administration and follow-up strategy. DN metastasis in patients with early glottic cancer is related to a number of poor prognostic factors. Furthermore DN involvement implies that the patients are predicted to have heavy burden of further lateral neck node metastasis, local relapses, overall survival rates, organ preservation survival rates. It is recommended that DN

is evaluated and dissected in all patients with larynx cancer who underwent the open laryngectomies. If DN metastasis is suspected, the surgeon should thoroughly dissect the central neck compartment and pay particular attention to the lateral lymph node compartments. It would be purposeful to consider adjuvant treatment if prelaryngeal metastases are confirmed even after radical surgical procedure.

## 9. Piśmiennictwo

1. Alajamo E., Fini-Storchi O., Agostini V., Polli G.: Conservation surgery for cancer of the larynx in the elderly. *Laryngoscope*, 1985, 95, 203.
2. Alonso J.: Conservative surgery of cancer the larynx. *Trans. Am. Acad. Ophth. Otol.*, 1947, 5, 634.
3. Baatenburg de Jong R.J.: *Prognosis in Head and Neck Cancer*. Taylor and Francis Group. London and New York. 2006.
4. Bagwell K., Leder S.B., Sasaki C.T.: Is partial laryngectomy safe forever? *Am J Otolaryngol*. 2015 May-Jun;36(3):437-41.
5. Bailey B.J.: Glottic carcinoma, W: B.J. Bailey, H.F. Biller: *Surgery of the larynx*. W.B. Saunders Company, 1985, 257.
6. Biczysko W., Golusiński W., Szmeja Z., Krygier-Stojałowska A., Marszałek A.: Ultrastruktura raka krtani. *Otolaryngol. Pol.*, 1997, 51, supl., 99-101.
7. Bień S., Madej J.: *Rak krtani. Zasady postępowania onkologicznego w praktyce ogólnolekarskiej*. Centrum Onkologii w Warszawie 1991.
8. Bocca E., Calearo C., De Vicentiis I., Morullo T., Motta G., Ottaviani A.: Occoult metastases in cancer of the larynx and their relationship to clinical and histological aspects of the primary tumor: a four-year multicentric research. *Laryngoscope*, 1984, 94, 1086-90.
9. Bochenek A., Reicher M.: *Anatomia człowieka*
10. Canizo A.A.: The lymphatic networks of the larynx. *Rev. De Laryngol.*, 1982, 103, 43.
11. Chen Q., Wei T., Wang X.L., Li Z.H., Du Z.H., Zhu J.Q.: The total number of prelaryngeal and pretracheal lymph node metastases: is it a reliable predictor of contralateral central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma? *J Surg Res*. 2017 Jun 15;214:162-167.
12. Chevalier D., Piquet J.J.: Subtotal laryngectomy with cricohyoidopexy for supraglottic carcinoma: Review of 61 cases. *Am. J. Surg.*, 1994, 168, 472.
13. Chodyncki S., Gindzińska E., Tupalska M., Hassmann E. Charakterystyka epidemiologiczna chorych z rakiem krtani i stanami przedrakowymi. *Otolaryngol. Pol.*, 1980, 34, 4, 377.

14. Crissman J.D., Zarbo R.J.: Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: histologic parameters with prognostic value, W: Fee W.E. jr., Goepfert H., Johns M.E., Strong E.W., Ward P.H. (eds). Head and Neck Cancer. Vol.2. Decker, Toronto, 1990.
15. Dy B.M., Shaha A.R., Tuttle R.M.: The Delphian Node Revisited: An Uncommon Site of Recurrence. *J Endocr Soc.* 2017 Nov 14;1(12):1527-1530.
16. Einbad J., Enas E.G., Suter C.M., Gray W.C., Didolkar M.S.: Prognostic factors in squamous cel carcinoma of the larynx. *Am. J. Surg.*, 1988, 158, 314-317.
17. Ferlito A., Shaha A.R., Rinaldo A. Prognostic value of Delphian lymph node metastasis from laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Acta Otolaryngol.* 2002 Jun;122(4):456-7.
18. Ferlito A., Buckley J.G., Shaha A.R., Silver C.E., Rinaldo A., Kowalski L.: The Role of Neck Dissection in the Treatment of Supraglottic Laryngeal Cancer. *Acta Otolaryngol.* 2001, 121, 448.
19. Ferlito A., Olofssen J., Rinaldo A.: Barrier between the supraglottis and the glottis: Myth or reality? *Ann. Rhinol. Laryngol.*, 1997, 106, 716.
20. Ferlito A., Shaha A.R., Rinaldo A.: Evolution in the Philosophy of Neck Dissection. *Acta Otolaryngol* 2001, 121, 963.
21. Fleming I., Cooper J., Henson D. et al. (eds) 1997 AJCC Cancer Staging Manual. Lippincott Raven, Philadelphia.
22. Freeman R.B., Marks J.E., Ogura J.H.: Voice preservation in treatment of carcinoma of the pyriform sinus. *Laryngoscope*, 1979, 89, 1855.
23. Gabriel A., Namysłowski G., Ziółkowski A., Morawski K., Urbaniec P.: Porównanie przydatności stopnia zróżnicowania histologicznego G i zaawansowania nowotworu w froncie guza w przewidywaniu czasu przeżycia i wznowy u chorych z rakiem krtani. *Otolaryngol. Pol.*, 1997, 28, 51, 188.
24. Galioto G.B., Mevio E., Benazzo M., Arizzi L., Scelsi M.: Prognostic parameters in metastatic spreadlaryngeal cancer – clinicohistological correlations. *Clin. Otolaryngol.*, 1987, 12, 303-308.
25. Garibaldi E., Bresciani S., Airaldi C., et al.: Radiotherapy after partial laryngectomy: an analysis of 36 cases and a proposal to optimize radiotherapy. *Tumori.* 2009; 95:198–206
26. Gawlak-Prycka A. Węzły chłonne przedkrtaniowe (Delfickie) u chorych na raka krtani. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2000.

27. Ghafoori M., Azizian A., Pourrajabi Z., Vaseghi H.: Sonographic Evaluation of Cervical Lymphadenopathy; Comparison of Metastatic and Reactive Lymph Nodes in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Using Gray Scale and Doppler Techniques. *Iran J Radiol.* 2015 Jul 22;12(3): e11044.
28. Gilmore B.B., Repola D.A., Batsakis J.G.: Carcinoma of the larynx lymph node reaction patterns. *Laryngoscope*, 1978, 88, 1333-8.
29. Giordano L., Di Santo D., Crosetti E., Bertolin A., Rizzotto G., Succo G., Bussi M.: Open partial horizontal laryngectomies: is it time to adopt a modular form of consent for the intervention? *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016 Oct;36(5):403-407.
30. Giovagnorio F., Glorioso M., Di Brino M.: Sonographic evaluation of anterior cervical lymph nodes. *J Med Ultrason (2001).* 2013 Jul;40(3):237-41.
31. Gołąb B.: Anatomia układu chłonnego. PZWL, wyd.II, Warszawa, 1974.
32. Graciano A.J., Sonagli M., da Silva A.G., Fischer C.A., Chone C.T.: Partial laryngectomy in glottic cancer: complications and oncological results. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016 May-Jun;82(3):275-80.
33. Guerrier Y.: Difficult indications for partial laryngectomy. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.*, 1979, 41, 262.
34. Gupta A., Rahman K., Shahid M., Kumar A., Qaseem S.M., Hassan S.A., Siddiqui F.A.: Sonographic assessment of cervical lymphadenopathy: role of high-resolution and color Doppler imaging. *Head Neck.* 2011 Mar;33(3):297-302
35. Hassman-Poznańska E.: Kierunki rozprzestrzeniania się raka krtani i ich znaczenie kliniczne. *Otolaryngol. Pol.*, 1987, 41, 1-2, 115-126.
36. Hevry T., Jordan J.: Obraz mikroskopowy węzłów chłonnych szyi a przerzuty do nich u chorych na raka krtani. *Otolaryngol. Pol.*, 1983, 37, 383-386.
37. Hoekstra C.J.M., Levendag P.C., Van Putten W.L.J.: Squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx without clinically detectable lymph nodes metastases: problem of local relapse and influence of overall treatment time. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1990, 18, 13.
38. Holsinger F.C., Tomeh C., Moore M.W., Yan W., Chen C., Laccourreye O.: Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy: surgical technique illustrated in the anatomy laboratory. *Head Neck.* 2015 Jun;37(6):906-8.

39. Hoft S., Maune S., Muhle C., Brenner W., Czech N., Kampen W.-U., Janig U., Laudien M., Gottschlich S., Ambrosch P.: Sentinel lymph-node biopsy in head and neck cancer. *British Journal of Cancer* (2004) 91, 124-128.
40. International Union Against Cancer (UICC). *TNM Classification of Malignant Tumors*, Geneva, Switzerland, 1968.
41. Jacobsson P., Eneroth C.M., Killander D., Moberger G., Matensson B.: Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.*, 1973, 12, 1.
42. Janczewski G., Osuch-Wójcikiewicz E. i wsp.: *Rak krtani i gardła dolnego*.  $\alpha$ -medica press, 2002.
43. Ji Y.B., Yoo H.S., Song C.M., Park C.W., Lee C.B., Tae K.: Predictive factors and pattern of central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2016 Feb;43(1):79-83.
44. Johnson J.T., Myers E.N., Hao S., Wagner R.L.: Outcome of open surgical therapy for glottic carcinoma. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1993, 102, 752.
45. Kaczmarek J.: Stopień złośliwości raka krtani a występowanie przerzutów w węzłach chłonnych szyi palpacyjnie niewyczuwalnych, wykrytych przy pomocy badania ultrasonograficznego. Praca doktorska, Akademia Medyczna w Poznaniu, Poznań 1995.
46. Kashima H.K.: The characteristics of laryngeal cancer correlating with cervical lymph node metastasis. W: *Centennial Conference in Laryngeal Cancer*. Alberti P.W., Bryce D.P. Appleton-Century-Crofts, New York 1974, 855.
47. Kayfman J., Burke A.: The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma. *ORL Clin. N. Amer.*, 1997, 30, 1.
48. Kirchner J.A.: Pathways and pitfalls in partial laryngectomy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1984, 93, 301.
49. Kirchner J.A.: Glottic-supraglottic barrier: Fact or fantasy? *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1997, 106, 700.
50. Kirchner J.A., Carter D.: Intralaryngeal barriers to the spread of cancer. *Acta Otolaryngol.* (Stockh.) 1987, 103, 503.
51. Kowalski L.P. Lymph node metastasis as a prognostic factor in laryngeal cancer. *Rev Paul Med.* 1993 Jul-Aug;111(4):42-5.

52. Kruk-Zagajewska A., Szmaja Z., Szyfter W., Zengteller G., Kuchne E.: Współzależność wyników raków krtani od stopnia złośliwości morfologicznej guza. *Otolaryngol. Pol.*, 1987, 41, 323-329.
53. Kukwa A., Skarżyński H., Skarżyńska B., Pagacz I.: Metoda badania układu chłonnego błony śluzowej krtani. *Otolaryngol. Pol.*, 1985, 39, 2, 441-443.
54. Kurzyński M. Prognostyczne znaczenie lokalizacji raka w obrębie krtani. Praca doktorska. Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2008.
55. Kuś J., Miodoński A.J., Olszewski E., Tyrankiewicz R.: Morfology of arteries, veins and capillaries in cancer of the larynx. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.*, 1981, 100, 271.
56. Laccourreye O., Hans S., Borzog-Grayeli A., et al.: Complications of postoperative radiation therapy after partial laryngectomy in supraglottic cancer: A long-term evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 122:752–757
57. Lam K.H., Wong J.: The preepiglottic and paraglottic spaces in relation to spread of carcinoma of the larynx. *Am. J. Otolaryngol.*, 1983, 4, 81.
58. Lederman M.: Cancer of the larynx: I. Natural history in relation to treatment. *Br. J. Radiol.*, 1971, 44, 569.
59. Lee Y.C., Na S.Y., Park G.C., Han J.H., Kim S.W., Eun Y.G.: Occult lymph node metastasis and risk of regional recurrence in papillary thyroid cancer after bilateral prophylactic central neck dissection: A multi-institutional study. *Surgery*. 2017 Feb;161(2):465-471.
60. Lee Y.C., Shin S.Y., Kwon K.H., Eun Y.G.: Incidence and clinical characteristics of prelaryngeal lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Sep;270(9):2547-50.
61. Lee Y.C., Na S.Y., Chung H., Kim S.I., Eun Y.G.: Clinicopathologic characteristics and pattern of central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer located in the isthmus. *Laryngoscope*. 2016 Oct;126(10):2419-21.
62. Leemans C.R., Tiwari R., Van der Waal I., Karim A.B.M.F., Nauta J.J.P., Snow G.B.: The efficacy of comprehensive neck dissection with or without postoperative radiotherapy in nodal metastases of squamous cell carcinoma of upper respiratory and digestive tract. *Laryngoscope*, 1990, 100, 1194.



63. Leszczyńska M., Tokarski M., Jarmołowska-Jurczyszyn D., Kosikowski P., Szyfter W., Wierzbicka M.: Adverse histopathological findings in glottic cancer with anterior commissure involvement. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015 Aug;272(8):1973-81.
64. Lindberg R.D.: Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*, 1972, 29, 1446-1449.
65. Lissowska J., Zatoński W.: Nowotwory krtani w Polsce na tle innych krajów Europy- hipotezy etiologiczne. *Otolaryngol. Pol.*, 1992, 46, 3, 211.
66. Luna-Ortiz K., Mosqueda-Taylor A. Delphian lymph node in glottic carcinoma subjected to supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidopexy, *Cir Cir.* 2005 Jan-Feb; 73(1): 7-10.
67. Maceri D.R., Lampe H.B., Makielski K.H., Passamani P.P., Krause C.J.: Conservation laryngeal surgery. A critical analysis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1985, 111, 361.
68. Maier H., Tisch M.: Epidemiology of laryngeal cancer: results of the Heidelberg case – control study. *Acta Otolaryngol. Suppl. (Stockh.)*, 1997, 527, 160.
69. Mejza J.: Wskazania, zakres i wyniki usuwania węzłów chłonnych szyi u chorych na nowotwory złośliwe głowy i szyi. *Otolaryngol. Pol.*, 1989, supl., 468-472.
70. Micheau C., Luboinski B., Sanch H., Cachin Y.: Modes of invasion of cancer of the larynx: A statistical, histological and radiological analysis of 120 cases. *Cancer*, 1976, 38, 346.
71. Miodoński A.J., Kuś J., Olszewski E.: SEM studies on blood vessels in cancer of the larynx. *Arch. Otolaryngol.*, 1980, 106, 321-332.
72. Modrzejewski M.: Kliniczne znaczenie przerzutu do węzła chłonnego delfickiego w raku krtani. *Otolaryngol. Pol.*, 1996, 50, 156-160.
73. Modrzejewski M.: Skuteczność chirurgicznego leczenia chorych na raka krtani piętra głośni. Rozprawa habilitacyjna. Dział Wydawnictw Collegium Medicum UJ. Kraków, 1998.
74. Muralewska A., Gryczyński M., Grabicka-Grochal M., Jaśkiewicz D.: Badanie węzłów chłonnych u chorych z rakiem krtani. *Otolaryngol. Pol.*, 1994, 48, supl., 16, 145-147.
75. Muroso S., Hirota K., Kondo S., Wakisaka N, Furukawa M., Yoshizaki T, An extremely rare case of large Delphian node metastasis preceding primary laryngeal cancer, *Auris Nasus Larynx.* 2009 Oct;36(5):614-7
76. Nakayama M., Seino Y., Okamoto M., Mikami T., Okamoto T., Miyamoto S.: Clinical significance of positive Delphian node in supracricoid laryngectomy with cricohyoidopexy. *Jpn J Clin Oncol.* 2011 Aug;41(8):987-91.
77. Nathan M.D., El Gammal T., Hudson J.H.: Computerized axial tomography in assessment of thyroid cartilage invasion by laryngeal carcinoma: a prospective study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1980, 88, 726.

78. Noudo P., Laccourreya O., Wienstein G., Hans S., Laccourreya H., Brasnu D.: Functional outcome and prognosis factors after supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1997, 106, 291.
79. Ogura J.H., Biller H.F.: Conservation surgery in cancer of the head and neck. *Otolaryngol. Clin. North. Am.*, 1969, 2, 641.
80. Ogura J.H., Biller H.F., Wette R.: Elective neck dissection for pharyngeal and laryngeal cancers. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1971, 80, 646.
81. Ogura J.H., Dedo H.H.: Glottic reconstruction following subtotal glottic-supraglottic laryngectomy. *Laryngoscope*, 1965, 75, 865.
82. Ogura J.H., Saltzstein S.L., Sojut H.J.: Experiences with conservation surgery in laryngeal and pharyngeal carcinoma. *Laryngoscope*, 1961, 71, 258.
83. Olofsson J.: Growth and spread of laryngeal carcinoma, W: Workshop from the Centennial Conference on Laryngeal Cancer. Alberti P.W., Bryce D.P., Appleton-Century-Crofts, New York, 1976, 40.
84. Olofsson J., Williams G.T., Bryce D.P., Rider W.D.: Radiotherapy vs. conservation surgery in the treatment of selected supraglottic carcinomas. *Arch. Otolaryngol.*, 1972, 95, 240.
85. Olsen K.D., DeSanto L.W., Paerson B.W., Positive Delphian lymph node: clinical significance in laryngeal cancer, *Laryngoscope*. 1987 Sep; 97(9):1033-7
86. Olszewski E.: Blood vascular system of cancer of the larynx. *Arch. Otolaryngol.*, 1976, 102, 65.
87. Olszewski E.: Wskazania do operacyjnego leczenia raka krtani na granicy częściowego i całkowitego wycięcia krtani. *Otolaryngol. Pol.*, 1966, 20, 101.
88. Örmeci T., Çolakoğulları M., Orhan İ., Şakul B.U.: Importance of sonographic paratracheal lymph node evaluation in early autoimmune thyroiditis. *Turk J Med Sci*. 2016 Dec 20;46(6):1862-1870.
89. Örmeci T., Çolakoğulları M., Orhan İ.: Importance of Delphian Lymph Node Evaluation in Autoimmune Thyroiditis: Fact or Fiction? *Pol J Radiol*. 2016 Feb 26; 81:72-9.
90. Pearson B.W.: Laryngeal microcirculation and pathways of cancer spread. *Laryngoscope*, 1975, 85, 700.
91. Pignataro L, Peri A., Pagani D., Scaramellini G., Broich G.: Prognostic value of Delphian lymph node in T1b glottic carcinoma. *Anticancer Res*. 2003 May-Jun;23(3C):2961-3.
92. Pillsbury H.R.C., Kirchner J.A.: Clinical vs histopathologic staging in laryngeal cancer. *Arch. Otolaryngol.*, 1979, 105, 157.

93. Resta L., Micheau C., Cimmino A.: Prognostic value of the prelaryngeal node in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Tumori*, 1985, 71, 361-365.
94. Richard J.M., Sancho-Garnier H., Michean C., Saravane D., Cachin Y.: Prognostic factors in cervical lymph node metastasis in upper respiratory and digestive tract carcinomas: study of 1713 cases during a 15-year period. *Laryngoscope*, 1987, 97, 97-101.
95. Rizzotto G., Crosetti E., Lucioni M., Bertolin A., Monticone V., Sprio A.E., Berta G.N., Succo G.: Oncologic outcomes of supratracheal laryngectomy: Critical analysis. *Head Neck*. 2015 Oct;37(10):1417-24.
96. Robbins K.T., Medina J.E., Wolfe G.T., Levine F.A., Session R.B., Pruet C.V.: Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1991, 117, 601-605.
97. Rouviere H.: *Anatomy of the human lymphatics system*. Edwards Brothers, Ann. Arbor - Michigan, 1931.
98. Rucci L., Gammarota L., Simonetti L., Cirri M.B.B.: TNM glottic: role of the vocal muscle, arytenoids cartilage, and inferior paraglottic space in impaired vocal cord morbidity (T2). *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 1998 Vol. 107, No. 12, 1038.
99. Schild J.A., Mafee M.F., Valvassori G.E., Bardiwil W.A.: Laryngeal malignancies and computerized tomography. A correlation of tomographic and histopathologic findings. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1982, 91, 571.
100. Schindler A., Favero E., Capaccio P., et al.: Supracricoid laryngectomy: age influence on long-term functional results. *Laryngoscope*. 2009; 119:1218–1225.
101. Schuller D.E., McGuirt W.F., McCabe B.F., Young D.: The prognostic significance of metastatic cervical lymph nodes. *Laryngoscope*, 1980, 90, 557-570.
102. Sekuła J., Horzela T.: Studies on cervical lymph nodes. *Arch. Otolaryngol.*, 1971, 94, 118.
103. Semczuk B., Szmeja Z., Janczewski G. i wsp.: Wyniki operacyjnego leczenia chorych na raka krtani w latach 1988-1989 w czterech ośrodkach klinicznych. *Otolaryngol. Pol.*, 70 (3), 259.
104. Semczuk B., Klonowski S., Szmeja Z., Janczewski G., Olszewski E., Kruk-Zagajewska A.: Odległe wyniki operacyjnego leczenia chorych na raka krtani. *Otolaryngol. Pol.*, 1994, 48, 4, 319.
105. Semczuk B., Klonowski S., Sekuła J., Szmeja Z., Janczewski G., Kruk-Zagajewska A., Olszewski E., Niedzielska G., Haroch A., Osuch-Wójcikiewicz E., Sieradzki A., Skonieczny

- J., Semczuk L., Walento A.: Przerzuty do węzłów chłonnych szyi po leczeniu operacyjnym chorych na raka krtani. *Otolaryngol. Pol.*, 1989, supl., 439-442.
106. Semczuk B., Sekuła J., Janczewski G., Kruk-Zagajewska A., Olszewski E., Niedzielska A., Horoch A., Osuch-Wójcikiewicz E., Sieradzki A., Skonieczny J., Semczuk L., Tryka E.: Ocena wydolności leczenia operacyjnego przerzutów raka krtani do węzłów chłonnych. *Otolaryngol. Pol.*, 1991, 45, 5, 323.
107. Semczuk B., Sekuła J., Szmaja Z., Janczewski G., Kruk-Zagajewska A., Olszewski E., Niedzielska A., Horoch A., Osuch-Wójcikiewicz E., Sieradzki A., Skonieczny J., Semczuk L., Walento A.: Ocena przyczyn powstawania przerzutów do węzłów chłonnych po leczeniu operacyjnym chorych na raka krtani. *Otolaryngol. Pol.*, 1990, 44, 6, 365.
108. Shah J.P.: Cervical lymph node metastases - diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Oncology*, 1990, 4, 61.
109. Shah J.P.: *Head and Neck Surgery*. Sec. Ed. Mosby-Wolfe, London, Baltimore, Barcelona, Bogota, Boston, Buenos Aires, Carlsbad, CA Cicago, Madrid, Mexico City, Milan, Naples, EL New York, Philadelphia, St. Louis, Seoul, Singapore, Sydney, Taipei, Tokyo, Toronto, Wiesbaden. 1996.
110. Shah J.P.: Patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am. J. Surg.*, 1990, 160, 405.
111. Sieradzki A.: Kliniczna ocena układu chłonnego szyi w przebiegu raka krtani. *Otolaryng. Pol.*, 1983, 37, 392.
112. Skarżyńska B., Kukwa A., Skarżyński H.: Topography of the lymphatic network of the laryngeal mucosa. *Folia Morfol.*, Warszawa, 1985, 44, 39.
113. Skarżyński H., Kukwa A., Skarżyńska B.: Odrębności układu chłonnego nadgłośni w normie i w raku krtani. *Otolaryng. Pol.*, 1985, 39, 446.
114. Skarżyński H., Kukwa A., Skarżyńska B., Józwik I., Pagacz I.: Występowanie przerzutów przeciwstronnych raka krtani do węzłów chłonnych w zależności od pierwotnej lokalizacji. *Otolaryng. Pol.*, 1987, supl. 251.
115. Snow G.B., van Slooten E.A., Bartelink H., Hart A.: Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin. Otolaryngol.*, 1982, 7, 185.
116. Sobin L.H., Wittekind C.H., (eds). *III CC TNM Classification of Malignant Tumors*, 8th edition. Wiley-Liss, New York, 2017.

117. Spriano G., Antognoni P., Sanguineti G., et al.: Laryngeal long-term morbidity after supraglottic laryngectomy and postoperative radiation therapy. *Am J Otolaryngol.* 2000; 21:14–21.
118. Stankiewicz Cz.: Rokownicze znaczenie przerzutów i zmian odczynowych w węzłach chłonnych szyi u chorych na raka krtani. Rozprawa habilitacyjna, Akademia Medyczna w Gdańsku, Gdańsk 1993.
119. Stell P.M.: Prognosis in laryngeal carcinoma: tumor factors. *Clin. Otolaryngol.*, 1990, 15, 69-81.
120. Succo G., Peretti G., Piazza C., et al.: Open partial horizontal laryngectomies: a proposal for classification by the working committee on nomenclature of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014; 271:2489–2496.
121. Succo G., Fantini M., Rizzotto G.: Supratracheal partial laryngectomy: indications, oncologic and functional results. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Apr;25(2):127-132.
122. Succo G., Crosetti E., Bertolin A., Lucioni M., Rizzotto G.: Supratracheal partial laryngectomy with tracheo-hyoidoepiglottopexy (open partial horizontal laryngectomy type IIIa + cricoarytenoid unit): Surgical technique illustrated in the anatomy laboratory. *Head Neck.* 2017 Feb;39(2):392-398.
123. Succo G., Crosetti E., Bertolin A., Lucioni M., Caracciolo A., Panetta V., Sprio A.E., Berta G.N., Rizzotto G.: Benefits and drawbacks of open partial horizontal laryngectomies, Part A: Early- to intermediate-stage glottic carcinoma. *Head Neck.* 2016 Apr;38 Suppl 1: E333-40.
124. Szewczyk A., Szlęzak L., Zakrzewski J., Krokowicz A., Góralczyk K.: Przerzuty nowotworowe z krtani do węzłów chłonnych szyi. *Otolaryngol. Pol.*, 1989, 43, supl., 437-439.
125. Szmeja Z., Kaczmarek J., Szyfter W., Malinowska B.: Przerzuty do węzłów chłonnych przedkrtaniowych (delfickich) w przebiegu raka krtani. *Otolaryngol. Pol.*, 1995.
126. Szmeja Z., Kruk-Zagajewska A.: Rozpoznawanie raka krtani. *Otolaryngol. Pol.*, 1995, 49, 396-409.
127. Szutkowski Z.: Radioterapia raka głośni, wyniki i przyczyny niepowodzeń. *Otolaryngol. Pol.*, 1997, 51, supl., 206.

128. Szyfter W., Leszczyńska M., Wierzbicka M., Kopec T., Bartochowska A.: Value of open horizontal glottectomy in the treatment for T1b glottic cancer with anterior commissure involvement. *Head Neck*. 2013 Dec;35(12):1738-44.
129. Szyfter W. i wsp., *Nowotwory w otorynolaryngologii*, wyd. Termedia, Poznań 2012
130. Szyfter W., Szymeja Z., Kruk-Zagajewska A., Skonieczny J., Brodzki K.: Zależność wyników operacyjnego leczenia zaawansowanego raka krtani od współistniejących przerzutów w węzłach chłonnych szyi. *Otolaryngol. Pol.*, 1986, 40, supl.I, 241-244.
131. Tavares M.R., Cruz J.A., Waisberg D.R., Toledo S.P., Takeda F.R., Cernea C.R., Capelozzi V.L., Brandão L.G.: Lymph node distribution in the central compartment of the neck: an anatomic study. *Head Neck*. 2014 Oct;36(10):1425-30.
132. Thaler E.R., Montone K., Tucher J., Weinstein G.S.: Delphian lymph node in laryngeal carcinoma: a whole organ study. *Laryngoscope*, 1997, 107, 3, 332-334.
133. Tomik J.: Skuteczność operacyjnego leczenia chorych na raka krtani w zależności od przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Praca doktorska. CMUJ, Kraków, 1996.
134. Trojanowski P. Ocena przerzutów raka płaskonabłonkowego głowy i szyi do węzłów chłonnych w badaniu perfuzyjnym tomografii komputerowej. Korelacja z oceną śródoperacyjną i histopatologiczną. Rozprawa habilitacyjna. Uniwersytet Medyczny w Lublinie 2011.
135. Tucker G.F.: The anatomy of laryngeal cancer. W: Workshop from the Centennial Conference on Laryngeal Cancer. Alberti P.W., Bryce D.P., Appleton-Century-Crofts, New York 1974, 11.
136. Tucker G.F. jr., Norris C.M.: Submucosal spread of laryngeal carcinoma: A clinical pathological study employing serial coronal sections of the whole larynx. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, 1965, 69, 22.
137. Walocha J. i wsp.: Szyja i głowa. Anatomia prawidłowa człowieka. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Wyd. I, Kraków, 2013.
138. Wang J., Wang S.Y.: Significance of the definition and detailing of the central neck compartment in the treatment of thyroid carcinoma. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2018 Apr 7;53(4):312-316.
139. Wierzbicka M., Leszczyńska M., Młodkowska A., Szyfter W., Bartochowska A.: The impact of prelaryngeal node metastases on early glottic cancer treatment results. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 Jan;269(1):193-9.

140. Wierzbicka M., Szmeja Z.: Wartość badania ultrasonograficznego w pooperacyjnym monitorowaniu układu chłonnego szyi u chorych operowanych z powodu raka krtani., *Otolaryngol. Pol.*, 1998, 52, 147.
141. Wygoda A.: Rak płaskonabłonkowy – drogi szerzenia się nowotworu. Naciekanie chrząstek. *Nowotwory*, 1998, 48, 83-95.
142. Yu W.B., Song Y.T., Zhang N.S.: Completion lobectomy and central compartment dissection in low-risk patients who had undergone less extensive surgery than hemithyroidectomy. *Oncol Lett.* 2013 Mar;5(3):743-748.
143. Zatoński W., Becher H., Lissowska J., Wahrendorf J.: Tabacco, alkohol and diet in the etiology of laryngeal cancer: a population-based case-control study. *Cancer Causes Control.* 1991, 2, 3.
144. Zatoński W., Gadomska H., Abramczuk A.: Nowotwory złośliwe krtani. Analiza epidemiologiczna. *Otolaryngol. Pol.*, 1983, 37, 4, 413.
145. Ziętek E., Sieczka J., Jaworowska E., Wasilewska M., Malec M.: Przerzuty do węzłów chłonnych szyi w raku gardła dolnego i krtani: Analiza niepowodzeń leczenia. *Otolaryngol. Pol.*, 1994, 48, 16, 137.