

UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI

Marian Kurzyński

**Prognostyczne znaczenie
lokalizacji raka w obrębie krtani**

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Eugeniusz Olszewski

Katedra i Klinika Otolaryngologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kierownik: Prof. dr hab. med. Jacek Składzień

Kraków 2008

Rodzinie

*składam serdeczne podziękowania
za życzliwość, wyrozumiałość oraz
nieustanne motywowanie
do przygotowania i ukończenia tej pracy*

Spis treści

Praca doktorska.....	1
Kraków 2008	1
1. Wstęp.....	4
1.1. Wybrane dane epidemiologiczne.....	4
1.2. Podział anatomiczny krtani z uwagi na znaczenie kliniczno-praktyczne w patofizjologii raka tego narządu.....	5
1.3. Rak a jego lokalizacja.....	9
1.3.1. Rak piętra podgłośnia	9
1.3.2. Rak piętra głośnia	10
1.3.3. Rak nadgłośniowego piętra krtani	12
1.3.4. Rak przezgłośniowy, tzw. transglottic cancer.....	16
1.4. Unaczynienie limfatyczne	17
1.5. Klasyfikacja raka krtani.....	19
1.5.1. Cecha T.....	20
1.5.1.1. Głośnia.....	20
1.5.1.2. Nadgłośnia.....	21
1.5.1.3. Podgłośnia.....	21
1.5.2. Cecha N.....	21
1.5.3. Cecha M.....	22
1.5.4. Stadium zaawansowania klinicznego.....	22
1.6. Histopatologia.....	22
1.7. Leczenie.....	23
1.7.1. Leczenie operacyjne.....	23
1.7.2. Radioterapia.....	29
1.7.3. Chemioterapia.....	31
1.7.4. Terapia celowana z wykorzystaniem czynników biologicznych.....	33
1.7.5. Wybór metody leczenia.....	33
2. Cel pracy.....	35
3. Materiał.....	35
4. Metoda.....	36
5. Wyniki.....	38
6. Omówienie wyników i dyskusja.....	45
7. Wnioski.....	49
8. Streszczenie.....	50
9. Piśmiennictwo.....	53

1. Wstęp

1.1. Wybrane dane epidemiologiczne

Rak krtani na początku lat 90-tych zajmował piąte miejsce pod względem częstości zachorowań na nowotwory złośliwe wśród mężczyzn w Polsce, a równocześnie był siódmą przyczyną zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi. O stałym postępie częstości zapadania na tego raka świadczy roczne tempo przyrostu zachorowalności, które w latach 1963-1994 wynosiło 2,98% zaś roczne tempo wzrostu umieralności wynoszące w analogicznych latach 3,98%. Dla kobiet wskaźniki te są około dziesięciokrotnie niższe, ale mają podobnie wzrostowy charakter jak u mężczyzn [132, 198, 199].

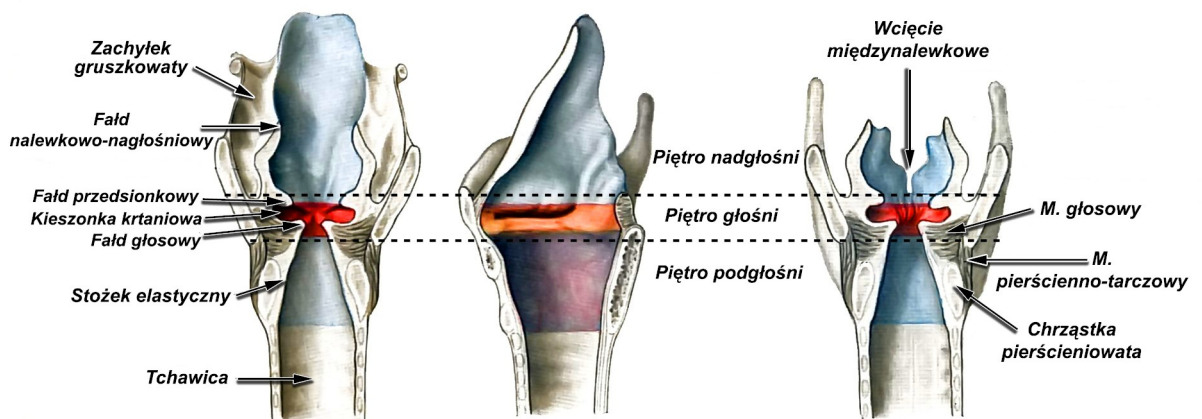
W drugiej połowie lat 90-tych w Polsce nastąpiło krótkotrwałe zahamowanie wzrostu zachorowań na raka krtani [200]. W 1996 roku zanotowano 2893 chorych na ten nowotwór, a w roku 2000 tylko 2296. Jednak już dwa lata później liczba ta wynosiła 3062 chorych. Zapadalność na raka krtani wśród mężczyzn wynosi przykładowo od 0,1 w Chinach do 20,4 w Hiszpanii (w Kraju Basków) [87]. W Polsce standaryzowany współczynnik zapadalności wynosi wśród mężczyzn 12,0 a dla mieszkańców Krakowa 12,3 [133, 200]. Z rejonami geograficznymi występowania raka krtani są związane różnice w zapadalności, umieralności oraz pierwotne umiejscowienie zmiany nowotworowej [92].

W okresie ostatnich 40 lat w Polsce obserwuje się zmiany w topografii umiejscowienia pierwotnego ogniska raka krtani. Szczególnie od około 25 lat występuje wzrost zapadalności na raka pierwotnie umiejscowionego w piętrze nadgłośni, aczkolwiek w ostatnich 5 latach zwiększa się liczba chorych z pierwotną lokalizacją nowotworu w piętrze głośni [22, 195]. Z danych różnych ośrodków laryngologii klinicznej w Polsce wynika, że lokalizacja raka w nadgłośniowym piętrze krtani stanowi od 61% do 89%, w piętrze głośniowym od 2% do 32%, w piętrze podgłośniowym od 0,5% do 3% [155, 156, 157, 158]. Porównawczo np. w Turcji lokalizacja pierwotna w piętrze

nadgłośni wynosi 60%, natomiast w Japonii pierwotne umiejscowienie w obrębie głośni wynosi 60%, w Ekwadorze 67%, a w Australii 70%. Przesuwanie się pierwotnego umiejscowienia raka z wnętrza krtani na jej obrzeże, zwłaszcza górne, niesie ze sobą groźne konsekwencje dotyczące rokowania co do dalszych losów chorego. Rak krtani, jak praktycznie każdy rak dróg oddechowych jest tytonio- i alkoholozależny. Palenie tytoniu i picie alkoholu uważa się za podstawowe, niezależne czynniki ryzyka raka krtani. Narażenie na obydwa te czynniki powoduje wielokrotny wzrost ryzyka zachorowania. Nadużywanie alkoholu, szczególnie stężonego powoduje wystąpienie przewlekłego nieżyty błony śluzowej gardła i obrzeża krtani oraz związaną z tym łatwiejszą i głębszą penetrację carcinogenów zawartych w dymie tytoniowym [64, 92, 197]. Pozostałe nieznanne czynniki indukujące powstanie i rozwój raka krtani są odpowiedzialne za różnice epidemiologiczne w poszczególnych krajach.

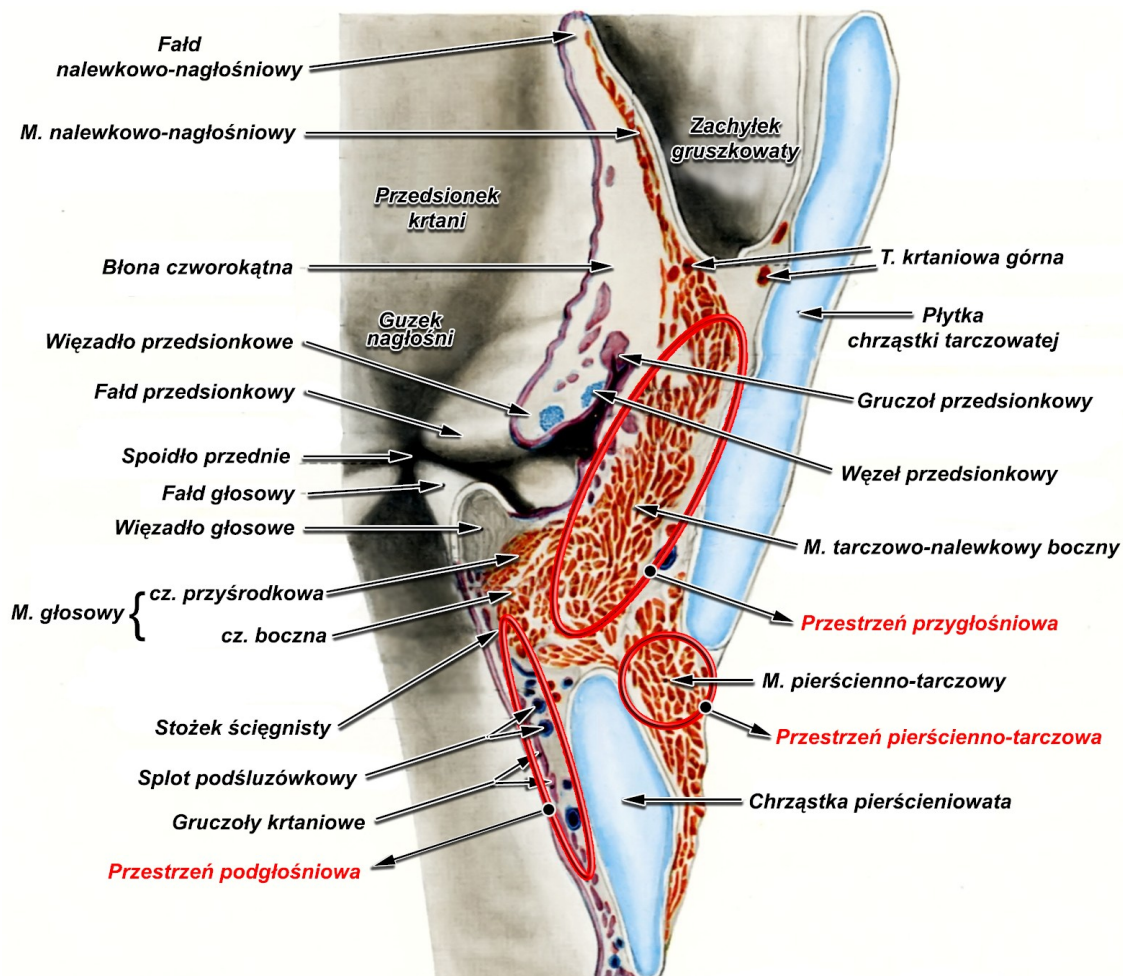
1.2. Podział anatomiczny krtani z uwagi na znaczenie kliniczno-praktyczne w patofizjologii raka tego narządu

Oprócz podziału krtani na piętra nadgłośniowe, głośniowe i podgłośniowe w leczeniu raka krtani wyróżnia się kilka okolic anatomicznych bardzo istotnych z punktu widzenia kliniczno-praktycznego stanowiące układ odniesienia przy analizie rodzaju zastosowanej terapii oraz uzyskanych tą drogą wyników leczenia.



Ryc. 1. Podział krtani na piętra anatomiczne

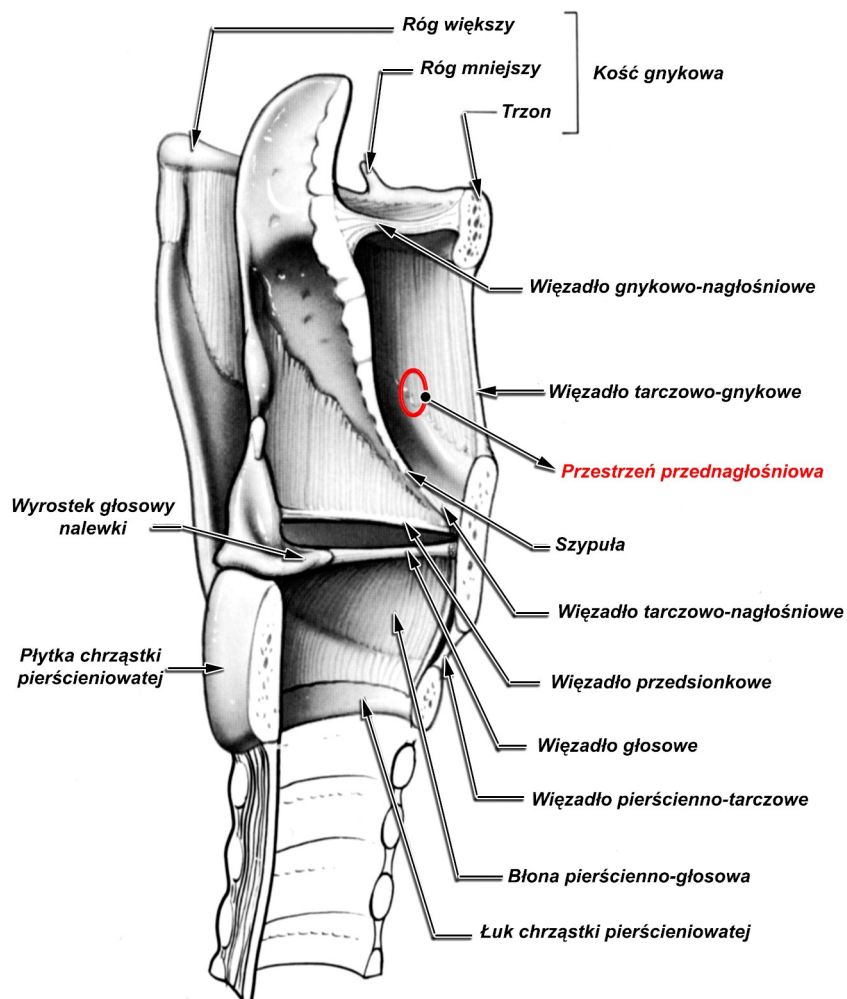
Wyróżniane są następujące okolice anatomiczne:



Ryc. 2. Przestrzenie anatomiczne krtani.

- **Przestrzeń nagłośniowa** – jest zawarta pomiędzy śluzówką nadgłośniowego piętra, a leżącą w głębi (wnętrzu) krtani błoną czworokątną.
- **Przestrzeń podgłośniowa** – rozciąga się od dolnego marginesu fałdu głosowego do dolnego brzegu chrząstki pierścieniowatej. Jest to przestrzeń potencjalnego szerzenia się procesu nowotworowego, wypełniona przez włóknisto-elastyczną tkankę łączną zawartą pomiędzy błoną śluzową a stożkiem elastycznym. Górne jej ograniczenie stanowi spoidło przednie. Przestrzeń ta nie obejmuje mięśnia głosowego, który jest położony głębiej w przestrzeni przygłośniowej [174].

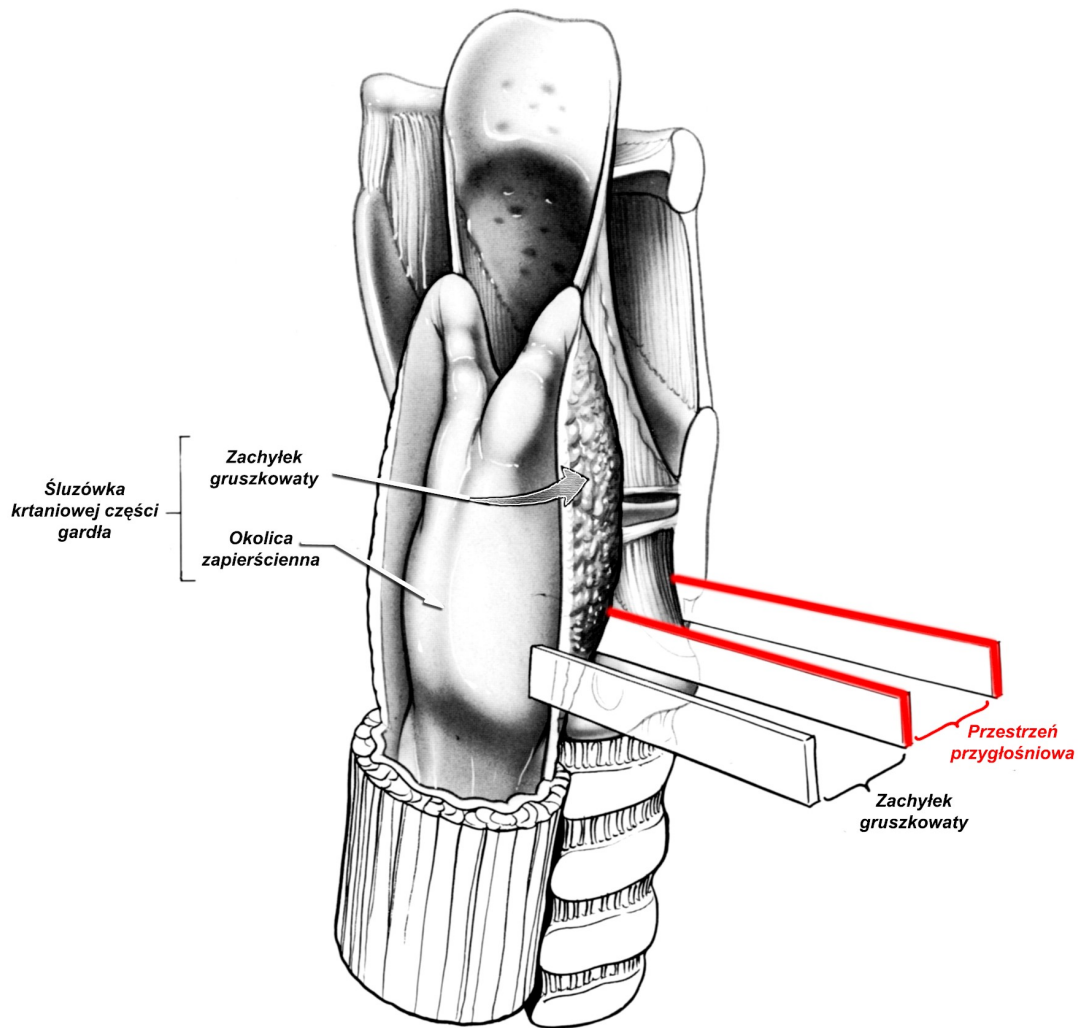
●Przestrzeń przednagłośniowa



Ryc. 3. Przestrzeń przednagłośniowa

– jest od góry ograniczona przez więzadło gnykowo-nagłośniowe, od przodu przez błonę tarczowo-gnykową wraz z chrząstką tarczowatą, a od tyłu przez chrząstkę nagłośni i więzadło tarczowo-nagłośniowe. Jest ona także wypełniona tkanką łączną. Przestrzeń ta łączy się bocznie z przestrzenią przygłośniową [32, 91, 77].

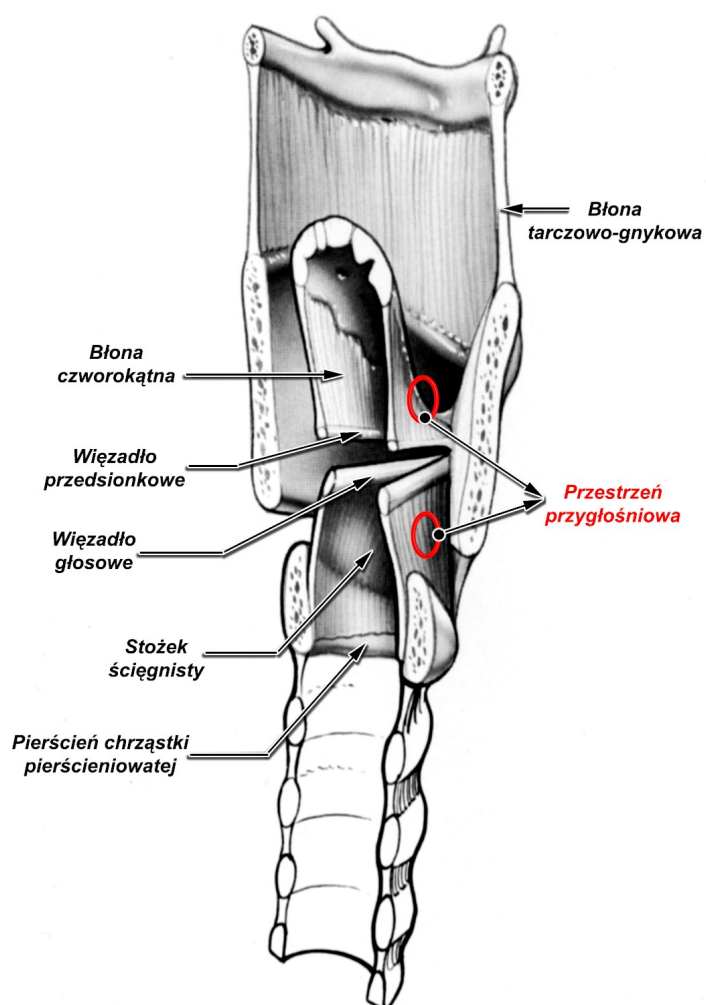
●Przestrzeń przygłośniowa



Ryc. 4. Przestrzeń przygłośniowa

– sąsiaduje przyśrodkowo z kieszonką krtaniową. Poniżej poziomu błony śluzowej kieszonki przestrzeń ta jest ograniczona przez stożek ścięgnisty, a bocznie przez chrząstkę tarczową. Powyżej poziomu kieszonki błona czworokątna oddziela przestrzenie przygłośniową od przednagłośniowej. Tylnym ograniczeniem przestrzeni przygłośniowej jest błona śluzowa zachyłka gruszkowatego. Dolnobocznie omawiana przestrzeń przechodzi w przestrzeń pierścienno-tarczową (teren zawarty pomiędzy chrząstkami tarczową a pierścieniową) [138, 174]. Przestrzeń przygłośniowa ma bardzo istotny wpływ na roz-

przestrzenianie się raka wewnątrz krtani z uwagi na brak barier (naczyniowych, strukturalnych, immunologicznych), które utrudniałyby dalszy rozwój tego guza [77].



Ryc. 5. Anatomia topograficzna przestrzeni przygłośniowej

1.3. Rak a jego lokalizacja

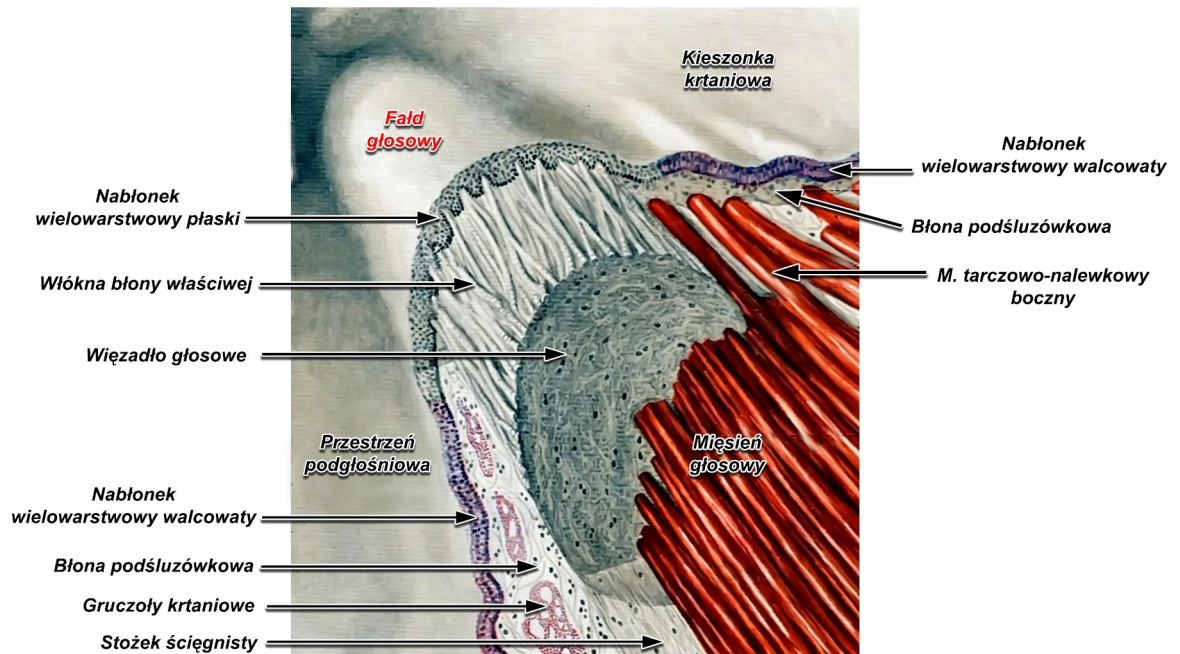
1.3.1. Rak piętra podgłośni

Pierwotna lokalizacja raka w piętrze podgłośniowym jest rzadka. Zachowanie raka oraz związane z tym rokowanie w przypadku dla takiej lokalizacji nowotworu zależy od rozległości zmian wewnątrz i zewnątrzkrtniowych, a nie tylko od miejsca wyjścia w tym piętrze. Rak podgłośniowy częściej nacieka krtaniową część gardła, przełyk, gruczoł tarczowy i daje przerzuty do węzłów chłonnych przytchawiczych. Może on także naciekać ku przodowi poprzez więzadło pierścienno-

tarczowe, gdyż nie stanowi ono bariery dla komórek nowotworowych w przeciwieństwie do chrzęstnej wewnętrznej i zewnętrznej, czy samej chrząstki.

1.3.2. Rak piętra głośni

Guzy, które powstają na wolnym brzegu fałdu głosowego zazwyczaj rozprzestrzeniają się wzdłuż tego brzegu i wciągają w proces przestrzeń podśluzówkową Reinke'go zanim przekroczą granicę tej okolicy. Przestrzeń Reinke'go jest utworzona przez błonę śluzową przylegającą ponad fałdem głosowym dość luźno do więzadła głosowego i ciągnie się ona przysrodkowo wzdłuż wolnego brzegu fałdu.



Ryc. 6. Fałd głosowy

Raki tego piętra są w większości dobrze zróżnicowane histopatologicznie i mają predylekcję do zajęcia przedniej połowy fałdu głosowego i spoidła przedniego. Spoidło tylne jest zajęte sporadycznie. Zmiana nowotworowa rozrasta się w płaszczyźnie głośni, pionowo w górę i w głąb. Przekraczając 10 milimetrową okolicę podstrunową schodzi do piętra podgłośni.

Guzy rozwijające się w spoidle przednim, bądź do niego dochodzące częściej penetrują chrząstkę tarczową, bowiem więzadło spoidła przedniego stanowi punkt o zmniejszonej oporności dla rozprzestrzeniania się nacieku nowotworowego. Więzadło spoidła przedniego stanowi pasmo

tkanki łącznej włóknistej zawierającej naczynia krwionośne i limfatyczne. Staje się ono grubsze po obydwu stronach od linii pośrodkowej i łączy się z innymi strukturami włóknistymi po homolateralnej stronie krtani. Kiedy naciek osiąga spoidło przednie, rozrasta się on podśluzówkowo na stronę przeciwną przenikając do okolic nadgłośniowej, podgłośnowej lub pozakrtaniowo. Naciekając w głąb poprzez więzadło głosowe i stożek elastyczny do mięśnia tarczowo-nalewkowego i przestrzeni przygłośniowej nowotwór wywołuje różnego stopnia unieruchomienie fałdu głosowego. Guz ulokowany na fałdzie głosowym o prawidłowej ruchomości jest zazwyczaj powierzchowny w stosunku do stożka elastycznego. Zaburzenia ruchomości fałdu są także efektem naciekania innych mięśni wewnątrz krtaniowych, zajęcia wyrostka głosowego chrząstki nalewkowatej i zejścia podgłośniowego. Kiedy pojawiają się objawy głębokiego naciekania, obejmujące unieruchomienie mięśni wewnątrz krtaniowych oraz zajęcie chrząstki nalewkowatej, równocześnie wzrasta ryzyko naciekania chrząstki tarczowatej i dalszego rozsiewu poza granice anatomiczne krtani [111, 145].

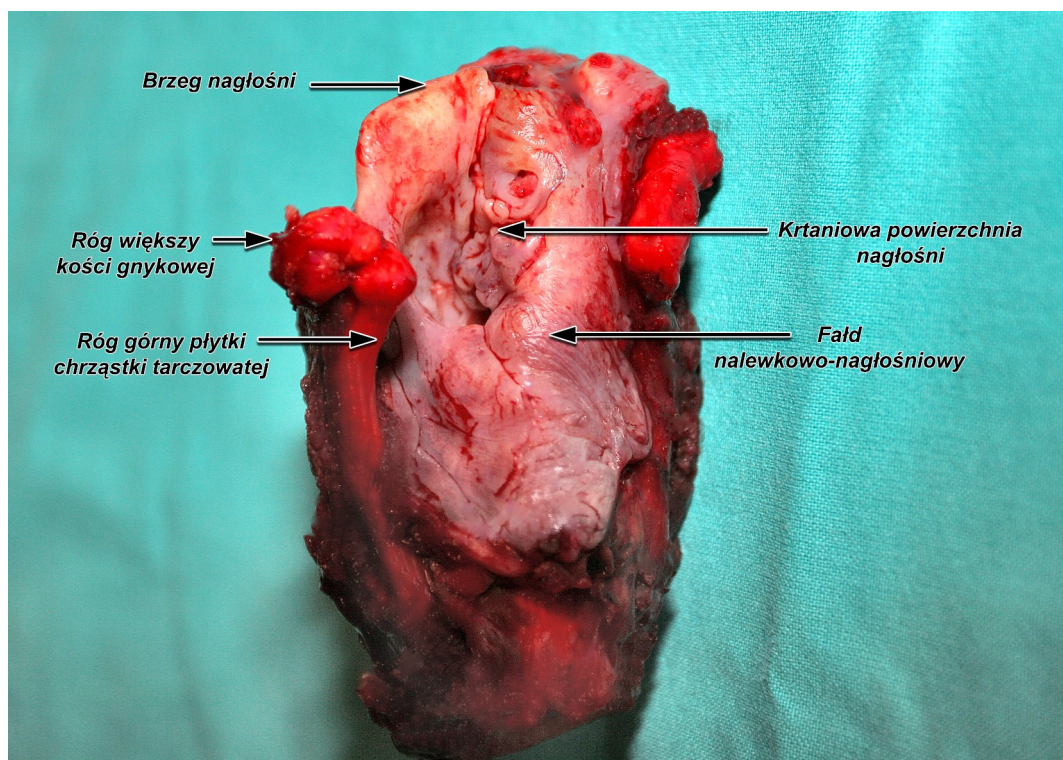
Naciek chrząstki tarczowatej występuje w przypadku dużych guzów i występuje najczęściej w obszarach skostniałych chrząstki. Metaplasja kostna chrząstki tarczowatej, która nie posiada własnego unaczynienia związana jest z wrastaniem naczyń krwionośnych, co umożliwia dalsze szerzenie się nacieku raka. Naturalny proces kostnienia chrząstki obejmuje swym zasięgiem 75% chrząstki tarczowatej i rozpoczyna się w dolnej i środkowej jej części [189]. Poprzez te części chrząstki, a ponadto przez błonę pierścienno-tarczową i bocznie przez przestrzeń pierścienno-tarczową dochodzi do przejścia pozakrtaniowego raka [20, 130]. Pozakrtaniowo rzadko przechodzą raki przyspoidłowych odcinków fałdów głosowych oraz spoidła przedniego, które naciekają okolicę podstrunową do ok. 1 cm w dół w odróżnieniu od raka przezgłośniowego lub nadgłośniowego szyjki nagłośni. W tych ostatnio wymienionych przypadkach rozprzestrzenianie pozakrtaniowe może wystąpić mimo minimalnych zmian widocznych na powierzchni błony śluzowej. Unieruchomienie fałdu głosowego może wystąpić przy relatywnie małych guzach i jest znaczące prognostycznie.

Ta charakterystyka biologii guza leży u podstaw systemu klasyfikacji TNM [39, 52, 56, 161, 182]. Należy zaznaczyć, że guzy określone jako T3 cechują się unieruchomieniem fałdu głosowego, co jest objawem głębokiego naciekania wewnątrzkraniowego niezależnym od wielkości guza.

1.3.3. Rak nadgłośniowego piętra krtani

Nowotwór nacieka jedną lub więcej struktur tworzących górne piętro krtani, a więc nagłośnie, fałdy przedsionkowe (rzekome), fałdy nalewkowo-nagłośniowe, nalewki, kieszonki krtaniowe i szypułę nagłośni. Przy tej lokalizacji ważna jest czynnościowa (połykanie) ocena ruchomości nagłośni. Ograniczenie lub brak jej ruchomości wskazują na cechy głębokiego naciekania.

Wszystkie raki w krtani mogą rozwijać się jako guzy egzofityczne, naciekające lub wrzodzące, ale ta cecha dotycząca wzrostu jest szczególnie istotna prognostycznie w przypadku tegoż piętra krtani. Kolejną udowodnioną istotną cechą morfologiczną tego nowotworu jest jego sposób wzrostu zachodzący na obrzeżu guza.



Ryc. 7. Preparat operacyjny – rak nagłośniowego piętra krtani

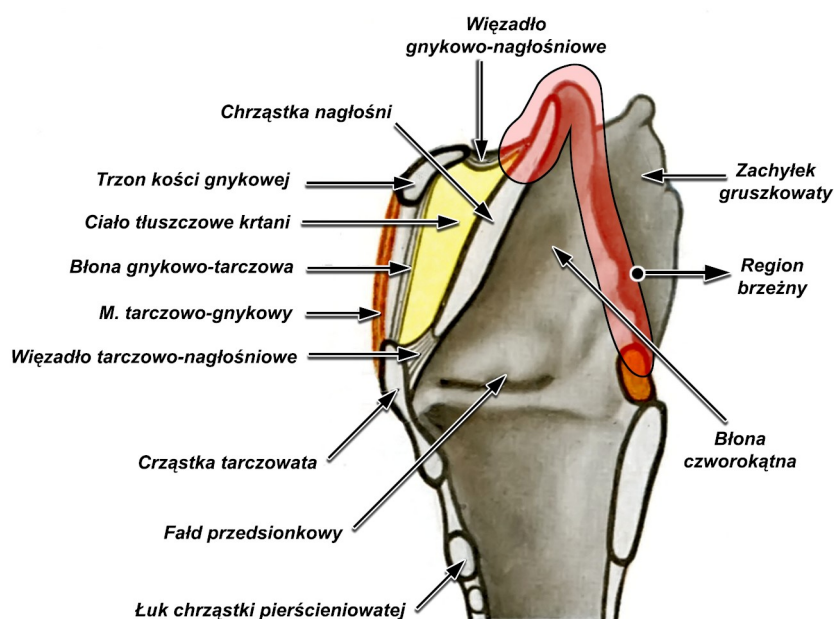
Zasadniczo wyróżniane są dwa takie typy wzrostu:

- Z marginesem brzeżnym o ostrych, wyraźnych makroskopowo granicach.
- O granicach nieostrych, rozmytych przez zmianę naciekającą obrzeża.

Pierwszy typ wzrostu częściej jest spotykany w guzach nadgłośni. Raki te są lepiej zróżnicowane histologicznie, o wzroście egzofitycznym oraz mniej inwazyjne aniżeli w przypadkach zmian o marginesach naciekających, co zaciera granice pomiędzy tkanką rakową a tkanką prawidłową. Rzadziej naciekają one chrząstkę tarczową, mając niską tendencję do rozprzestrzeniania się podśluzówkowego sięgającego poza widoczną, najczęściej ostrą granicę guza. Zmiany wrzodziejące często naciekają w głąb oraz na przeciwną stronę spoidła przedniego lub przedniej części kieszonki krtaniowej, czy też na ochrząstną chrząstkę tarczowatej. Więzadło spoidła przedniego Broylesa stanowi dla nich pewną oporną na inwazję nowotworu barierę. Zachodzi korelacja pomiędzy typem zróżnicowania histologicznego raka a jego zachowaniem (biologia) [75, 137, 146, 186]. Im mniej jest on dojrzały i jednocześnie wykazuje zwiększoną ilość składnika anaplastycznego, tym większa jest agresywność jego wzrostu. Guzy nadgłośniowe rozwijające się na nagłośni lub fałdach przedsionkowych rozprzestrzeniają się w obrębie piętra nadgłośniowego zanim przejdą przezgłośniowo. Penetrują one poprzez nagłośnię do przestrzeni przednagłośniowej dając przerzuty do układu limfatycznego szyi [23, 24, 47, 77]. Droga nacieku ku przodowi (w kierunku korzenia języka) prowadzi przez drobne okienka w chrząstce nagłośni normalnie wypełnione naczyniami krwionośnymi, limfatycznymi i gruczołami śluzowymi, natomiast rzadziej naciekają perymetr obwodowy nagłośni tj. dookoła jej brzegu wolnego (obwodowego). Zmiany zlokalizowane bocznie i ku tyłowi w piętrze nadgłośniowym cechuje mniejsza inwazyjność i rzadko penetrując poza błonę czworokątną, mogą rozprzestrzeniać się wzdłuż przyśrodkowej powierzchni fałdu nalewkowo-nagłośniowego aż do nalewki zwykle jednak bez jej zajęcia. Guzy nadgłośniowe przekraczają granice tego piętra ku górze na dołki zajęzykowe lub w dół do głośni.

Prognozowany sposób wzrostu guza i jego rozprzestrzeniania się wskazuje na możliwość postępowania chirurgicznego zachowującego funkcje krtani przy jednoczesnej radykalności onkologicznej [37, 69, 70, 96]. Przykładowo połowicze poziome wycięcie krtani wymaga usunięcia kości gnykowej oraz górnej połowy chrząstki tarczowatej wraz z wnętrzem tj. częścią przedsionka krtani aż do światła krtani tuż ponad poziomem więzadeł głosowych w celu zapewnienia odpowiedniego marginesu wokół przestrzeni przednagłośniowej.

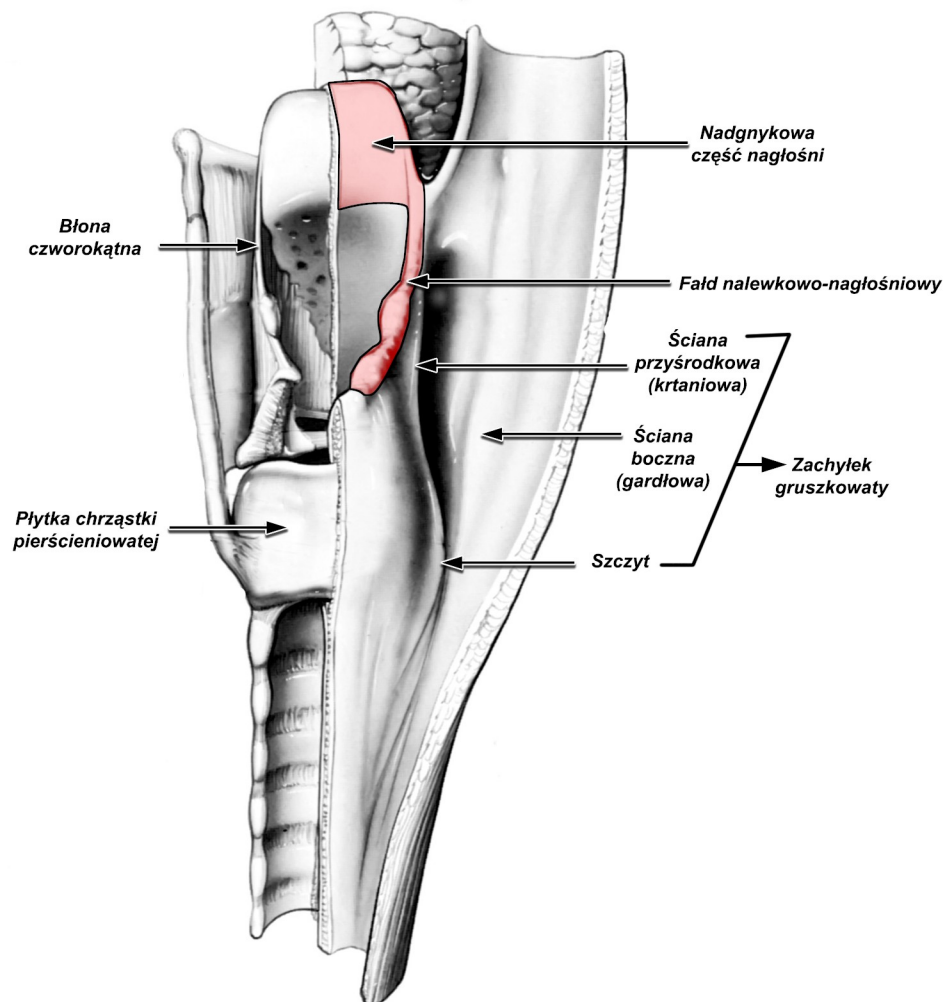
Badania anatomiczne (Pressman, Tucker, Oloffson, Kirchner, Som) wykazały, że około 70% raków nagłośniowych i 50% wszystkich nadgłośniowych zajmuje przestrzeń przednagłośniową [65, 67, 72, 124, 125, 138, 193]. Lokalizacja guza ma istotne znaczenie prognostyczne. W obrębie piętra nadgłośniowego wyróżnia się tzw. lokalizacje brzeżne na fałdzie nalewkowo-nagłośniowym oraz na nadgnykowej części nagłośni.



Ryc. 8. Topografia regionu brzeżnego

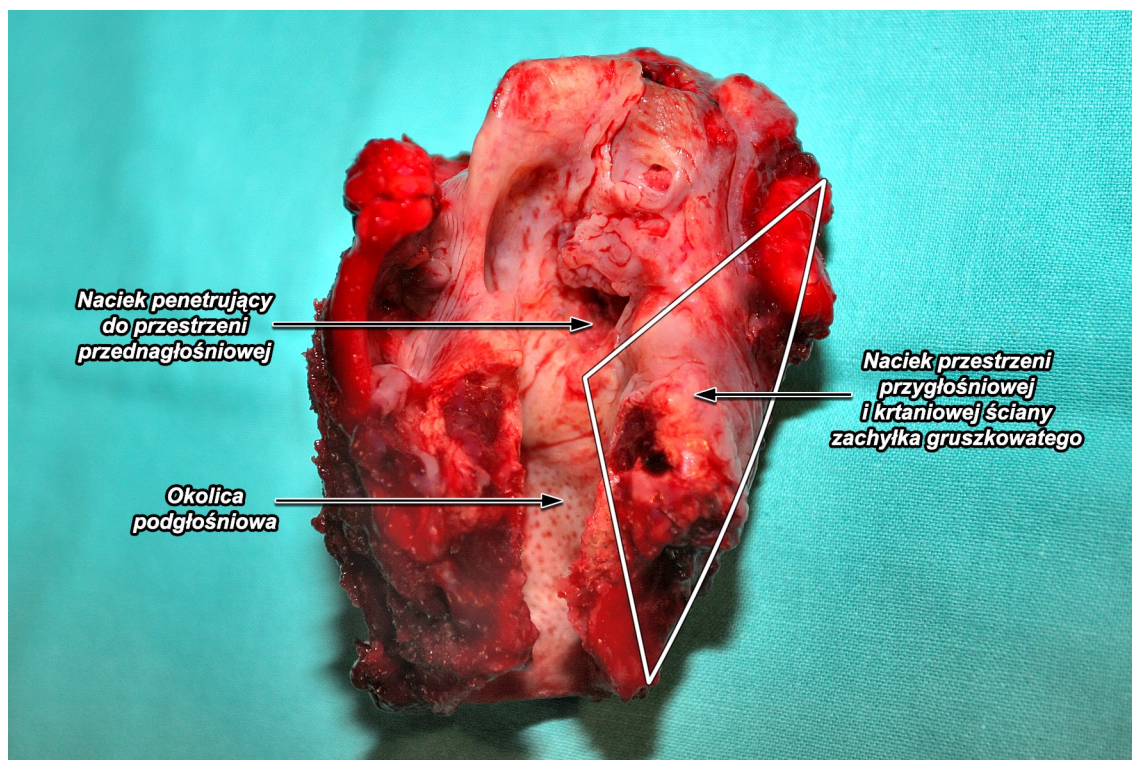
Górny, wolny brzeg błony czworokątnej z pokrywającą go błoną śluzową tworzą fałd nalewkowo-nagłośniowy. Błona ta jednak nie jest dobrze wyróżnialna oprócz jej górnego i dolnego brzegu. Tak więc, fałd nalewkowo-nagłośniowy stanowi anatomiczną granicę rozdzielającą strefę nadgłośni

krtani od krtaniowej części gardła tj. zachyłka gruszkowatego. Klinicznie okolica ta nazywana jest regionem brzeżnym.



Ryc. 9. Struktury anatomiczne regionu brzeżnego

Raki rozwijające się w obrębie tego regionu cechuje głębokie naciekanie i rozprzestrzenianie się powierzchowne zachodzące w kierunku zarówno zachyłka gruszkowatego jak i nagłośni [51]. Wcześnie naciekają one przestrzeń przygłośniową i unieruchamiają fałd głosowy w następstwie zajęcia stawu pierścienno-nalewkowego lub mięśnia tarczowo-nalewkowego. Często naciekając podśluzówkowo powodują rozcięcie określonej okolicy. Zaawansowane zmiany obejmują fałd nagłośniowo-gardłowy i gardło, językową powierzchnię nagłośni, dołki zajęzykowe oraz korzeń języka.



Ryc. 10. Preparat operacyjny krtani

Więzadło gnykowo-nagłośniowe jest strukturą stanowiącą strop ponad przestrzeniami przygłośniowymi i przednagłośniową. Anatomicznie oddziela ono nadgłośnie krtani od korzenia języka i dzieli nagłośnie na część nadgnykową i podgnykową. Raki rozwijające się na powierzchni podgnykowej naciekają ku przodowi do przestrzeni przednagłośniowej. Raki nadgnykowej części nagłośni charakteryzują się owrzodzeniem i destrukcją chrząstki, są agresywne, naciekając korzeń języka. Jednak z powodu bariery tkankowej, jaką stanowi więzadło gnykowo-nagłośniowe rzadziej naciekają przygłośnie i przestrzeń przednagłośniową [93, 94].

1.3.4. Rak przezgłośniowy, tzw. *transglottic cancer*

Nie jest uwzględniany w żadnej z powszechnie stosowanych klasyfikacji jako odrębna kategoria guza. Guzy te zajmują oprócz kieszonki krtaniowej, nadgłośnie lub głośnie (z zajęciem lub bez zajęcia podgłośni) są klasyfikowane rozmaicie albo jako T2, T3 lub T4 o lokalizacji głośniowej lub nadgłośniowej w zależności od klinicznej oceny miejsca wyjścia, obecności unieruchomienia fałdu

głosowego oraz zajęcia rusztowania chrzęstnego krtani. Podział ten jest przyjęty tradycyjnie przez laryngologów, chirurgów raka krtani i stanowi jedynie formę językową należącą do tzw. „języka profesjonalnego”. Termin „rak przezgłośniowy” jest często używany do opisu klinicznego takich właśnie guzów wskazując na określony sposób rozprzestrzeniania się i wzrostu guza mające ważne znaczenie pod względem klinicznym, anatomopatologicznym i prognostycznym. Guzy przenikające kieszonkę krtaniową cechują się wyraźnymi objawami zajęcia przestrzeni przygłośniowej. Pomimo rozległego zajęcia tej przestrzeni, często w badaniu pośrednim i bezpośrednim krtani stwierdza się makroskopowo jedynie małą zmianę błony śluzowej, która stwarza znaczne trudności diagnostyczne. Guzy wzrastające w obrębie kieszonki krtaniowej mogą wnikać do przygłośni i rozprzestrzeniać się przezgłośniowo. Nowotwory rozwijające się wewnątrz krtaniowo, a zajmujące przestrzeń przygłośniową mogą także naciekać krtaniową ścianę zachyłka gruszkowatego powodując na niej niewielką zmianę określaną przez Tuckera „wierzchołkiem góry lodowej” [193, 194]. Przeciwnie nowotwory wychodzące z zachyłka gruszkowatego szerząc się poprzez tylne obrzeże przestrzeni przygłośniowej mogą naciekać wewnątrz krtani i w rezultacie unieruchamiać połowę krtani. Taka sytuacja jest pewnym wyznacznikiem postępowania przy leczeniu operacyjnym nawet wtedy, gdy śluzówka makroskopowo nie wykazuje cech nacieku nowotworowego.

1.4. Unaczynienie limfatyczne

Układ chłonny krtani stanowi pewną całość, a podział na poszczególne okolice ma znaczenie topograficzne i dydaktyczne. Naczynia limfatyczne tworzące sieć powierzchniową błony śluzowej krtani są delikatniejsze i drobniejsze niż w warstwach głębszych oraz tworzą połączenia pomiędzy poszczególnymi piętrami oraz połowami krtani [175].

Z krtaniowej powierzchni nagłośni przekraczając jej wolny brzeg przechodzą w sieć naczyń chłonnych językowej powierzchni nagłośni. Z sieci tej naczynia zbiorcze odprowadzają chłonkę do fałdów językowo-nagłośniowych. Z okolicy szypuły nagłośni powierzchowne naczynia chłonne

biegną w dół w kierunku spoidła przedniego, a następnie podzieliwszy się zdążają do kieszonek i fałdów głosowych [19].

Bardzo delikatne naczynia chłonne fałdów głosowych biegną wzdłuż ich powierzchni i łączą się ze sobą delikatnymi mostkami. Z wyjątkiem spoidel przedniego i tylnego brak połączeń limfatycznych pomiędzy środkowym a dolnym piętrzem krtani [144].

W 1954 roku Pressman przeprowadził badania nad podśluzówkowym unaczynieniem limfatycznym krtani [138]. Stwierdził on, że kieszonka krtaniowa na poziomie dolnego brzegu fałdu przed-sionkowego jest całkowicie odizolowana od unaczynienia limfatycznego nagłośni.

Z głośni chłonka spływa do węzłów chłonnych przedkrtaniowych. Głęboka sieć chłonna łączy się w naczynia zbiorcze. Z części górnej i środkowej nagłośni chłonkę odprowadzają dwa naczynia zbiorcze, natomiast z jej dolnej części pojedyncze naczynie biegnące w kierunku fałdu nalewkowo-nagłośniowego. Ucisk na te naczynia może doprowadzić do zastoju a nawet odwrócenia się kierunku przepływu chłonki, która może w tym wypadku odpływać do kontralateralnych węzłów chłonnych krtani [134].

Węzeł przedkrtaniowy zazwyczaj występuje pojedynczo. Nazywany jest on również węzłem Delfickim, gdyż od niego mogą zależeć losy chorych cierpiących na nowotwory tarczycy, krtani i tchawicy. Guzy nowotworowe zlokalizowane w każdym z pięter krtani mogą dawać przerzuty do węzła Delfickiego. Węzeł ten posiada obustronne połączenia z węzłami chłonnymi okołotchawiczymi, nadobojczykowymi, śródpiersiowymi oraz położonymi wzdłuż dolnego odcinka żyły szyjnej wewnętrznej. Z piętra nadgłośni chłonka odpływa do górnych i środkowych węzłów położonych wzdłuż żyły szyjnej wewnętrznej (II i III poziomy) [154]. Chłonka z okolicy podgłośniowej spływa natomiast do głębokich węzłów okołotchawicznych, dolnej grupy węzłów szyjnych oraz węzłów przygardłowych i śródpiersiowych.

Stan kliniczno-histopatologiczny węzłów chłonnych szyjnych jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym w raku krtani [141, 163, 165, 170, 178, 181, 187]. Zanim rozpoczęto stosować

efektywne leczenie operacyjne i napromienianiem raka krtani, chorzy, u których występowało zajęcie węzłów chłonnych szyjnych uważani byli za nieuleczalnych. Obecnie mimo ogromnego postępu w terapii raka utrata kontroli nad występowaniem przerzutów do węzłów szyjnych jest głównym powodem niepowodzeń i śmierci chorych na raka krtani [186, 201]. Nie można analizować problemu przerzutów do węzłów chłonnych bez uwzględnienia podstawowych czynników takich jak lokalizacja, wielkość guza, stopień zróżnicowania histologicznego raka, marginesu na obrzeżu guza i inwazyjności nowotworu [62]. Determinują one częstość zajęcia procesem nowotworowym węzłów chłonnych.

W raku nadgłośniowego piętra krtani przerzuty do węzłów chłonnych szyi stwierdza się w 30-35% przypadków a czynnikiem zwiększającym ich pojawianie się stanowi zajęcie przestrzeni przednagłośniowej oraz przejście pozakrtaniowe raka (w 69% przypadków). Ogólnie przyjmuje się, że najniższy wskaźnik pojawiania się przerzutów występuje w raku głośni. Lokalizacje podgłośniowa, nadgłośniowa oraz przezgłośniowa cechują się wzrostem częstości występowania przerzutów do węzłów chłonnych. Guzy małe, dojrzałe histologicznie, o ostrych granicach, niezajmujące pochewek nerwowych, nienaciekające pozakrtaniowo wykazują niższą korelację z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych. W węzłach chłonnych stwierdza się często zmiany odczynowe: odczyn grudkowy, zatokowo-histiocytarny oraz mieszany. W przypadku przerzutów stwierdza się dużą ilość immunoblastów oraz wyraźnie silniejszą reaktywność limfocytów.

1.5. Klasyfikacja raka krtani

Aktualnie obowiązująca klasyfikacja raka krtani opiera się na kryteriach zalecanych przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (UICC) i American Joint Committae on Cancer (AJCC). Klasyfikacja ta została opublikowana w roku 1987.

Podział ten ocenia trzy dane:

- Zaawansowanie miejscowe guza z uwzględnieniem jego lokalizacji (cecha T).

- Stan lokoregionalnych węzłów chłonnych (cecha N).
- Obecność przerzutów w narządach odległych (cecha M).

W obrębie klasyfikacji TNM wyróżnia się dwie zasadnicze podgrupy: kliniczną ustaloną przed rozpoczęciem leczenia (cTNM), oraz pooperacyjną (pTNM) uwzględniającą wyniki oceny histopatologicznej z usuniętego guza krtani i węzłów chłonnych. Niektóre ośrodki uwzględniają jeszcze klasyfikację w przypadkach nawrotowego (rTNM) oraz ustaloną w czasie badania autopsyjnego zmarłego pacjenta (aTNM).

1.5.1. Cecha T.

Tx – nie można ocenić guza pierwotnego.

T0 – nie stwierdza się guza pierwotnego.

Tis – rak przedinwazyjny.

1.5.1.1. Głośnia

T1 – guz ograniczony do fałdów głosowych z zachowaniem prawidłowej ruchomości strun głosowych.

T1a – guz ograniczony do jednego fałdu głosowego.

T1b – guz obejmujący obydwie fałdy głosowe.

T2 – guz naciekający nadgłośnie i/lub podgłośnie, lub ograniczający ruchomość fałdu głosowego.

T3 – guz ograniczony do krtani z unieruchomieniem fałdu głosowego.

T4a – guz przekraczający granice anatomiczne krtani, z możliwością jego usunięcia w tzw. „rozsądnych granicach”.

T4b – guz przekracza granice anatomiczne narządu i jest praktycznie niemożliwy do usunięcia.

1.5.1.2. Nadgłośnia

T1 – guz ograniczony do jednej lokalizacji w obrębie piętra krtani.

T2 – guz nacieka więcej niż jedną okolicę w nadgłośni lub głośni bez zaburzeń ruchomości krtani oraz przetyku.

T3 – guz ograniczony do górnego piętra krtani z unieruchomieniem fałdów głosowych, unieruchomieniem nagłośni lub przechodzący na krtaniową część gardła bądź do przestrzeni przednagłośniowej.

T4a, T4b – guz przekracza granice anatomiczne krtani.

1.5.1.3. Podgłośnia

T1 – guz ograniczony do podgłośni.

T2 – guz zajmuje głośnię, z zachowaniem ruchomości fałdów głosowych.

T3 – guz powoduje unieruchomienie fałdów głosowych.

T4a – guz nacieka chrząstkę pierścieniową i/lub tarczową w granicach pozwalających na resekcję chirurgiczną.

T4b – guz przekracza granice anatomiczne krtani, bez możliwości rozsądnego wycięcia.

1.5.2. Cecha N

Nx – nie można ocenić węzłów chłonnych.

N0 – nie stwierdza się przerzutów, węzły niepodjęrzane klinicznie.

N1 – pojedynczy węzeł po stronie guza, o średnicy do 3cm.

N2a – pojedynczy węzeł po stronie guza, o średnicy 3 – 6 cm.

N2b – liczne obustronne węzły podejrzane o przerzuty wielkości do 6 cm.

N3 – przerzut w węzle o średnicy powyżej 6 cm.

1.5.3. Cecha M

Mx – nie można ocenić przerzutów odległych.

M0 – brak przerzutów odległych.

M1 – stwierdza się obecność przerzutów odległych.

1.5.4. Stadium zaawansowania klinicznego

Stopień 0 – TisM0N0.

Stopień I – T1N0M0.

Stopień II – T2N0M0.

Stopień III – T3N0, T1N1, T2N1, T3N1/M0.

Stopień IVa – T1, T2, T3 przy N2; T4a N0, N1, N2/zawsze M0.

Stopień IVb – T4b każde N; każde T i N3/zawsze M0.

Stopień IVc – każde T każde N, M1.

1.6. Histopatologia

Rak przedinwazyjny (*carcinoma in situ*, *carcinoma praeinvasivum*, *carcinoma intraepitheliale*) oznacza raka ograniczonego do błony śluzowej, ale nieprzekraczający błony podstawnej nabłonka. Rak inwazyjny jest rakiem naciekającym i stwierdzamy jego obecność, gdy nowotwór przekracza błonę podstawną i może dalej się rozprzestrzeniać. Określenie stopnia jego złośliwości histologicznej ustalana jest na podstawie cech dojrzałości jego komórek [27, 28, 42, 43, 58, 88, 137].

Przyjęto trzystopniowy, zalecany przez WHO podział dla oceny złośliwości raka.

- **Rak wysokodojrzały (G-1)** – o wysokim stopniu zróżnicowania komórek, które w pewnych elementach przypominają komórki prawidłowe. Typowe jest wytwarzanie pereł rogowych, liczba figur podziału jest mała, a układ warstwowy zbliżony do prawidłowego.

●**Rak średniodojrzały (G-2)**. Jest formą przejściową pomiędzy G-1 i G-3. Liczba figur podziału jest znacznie liczniejsza niż w stadium G-1, a układ warstwowy bardziej nieuporządkowany.

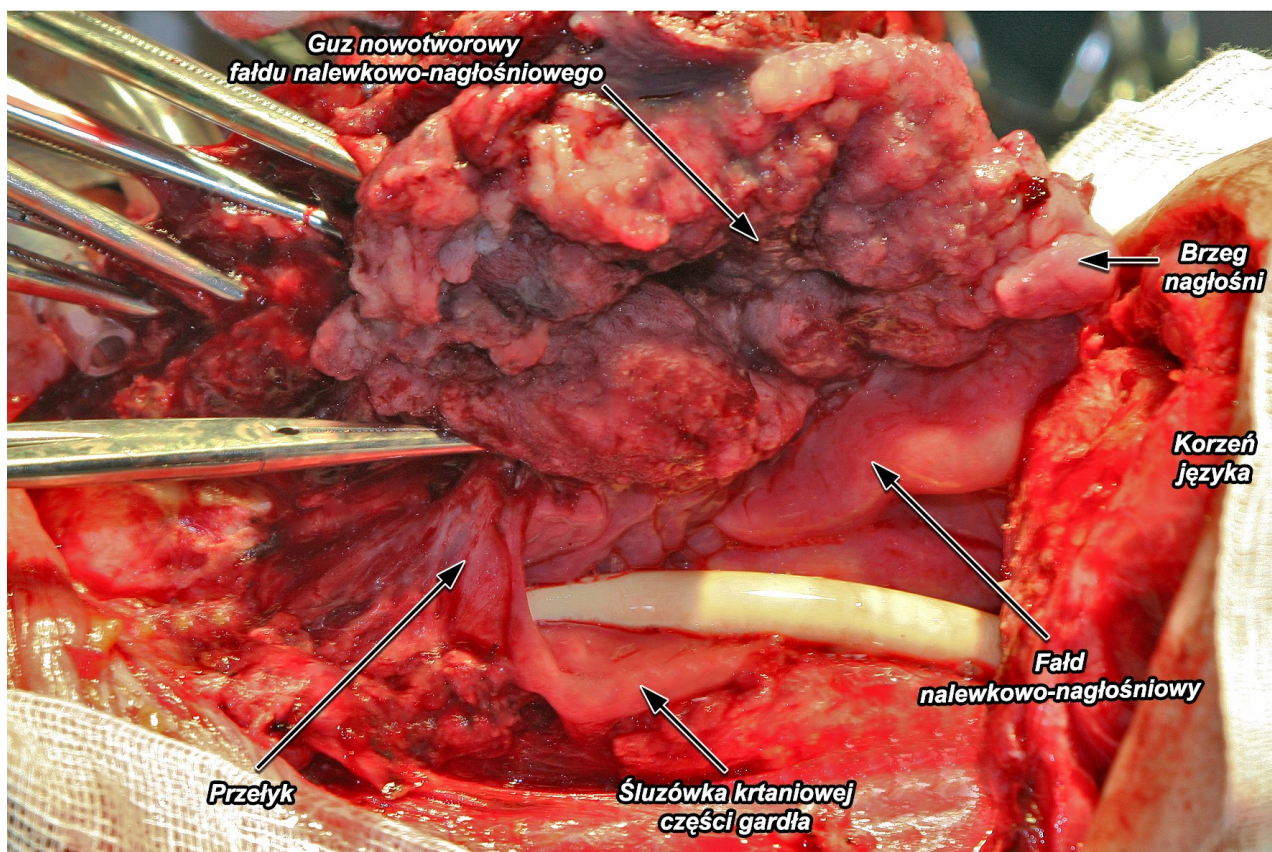
●**Rak niskodojrzały (G-3)**. Jest błędnie nazywany przez niektórych autorów rakiem anaplastycznym. Typowy jest całkowicie chaotyczny układ komórek, które są atypowe, liczba figur podziału komórek jest bardzo duża, komórki wykazują zróżnicowaną i są wielojądrzaste, słabozróżnicowane. Gdy nie można ocenić cechy G przyjęto oznaczenie G-X. Nowotwory złośliwe nienabłonkowe krtani są rzadkie i stanowią do 2-3 promili wg badań Krakowskiej Kliniki ORL.

1.7. Leczenie

Głównym celem w leczeniu raka krtani jest uratowanie życia choremu. Zasada ta stanowi priorytet przy wyborze metody terapeutycznej [5, 59]. Zachowanie podstawowych funkcji krtani zawsze było problemem, z którym starali się uporać laryngolodzy stosujący chirurgiczne metody leczenia raka krtani. W tym przypadku zasady postępowania terapeutycznego są zróżnicowane w zależności od lokalizacji guza pierwotnego w obrębie narządu, klinicznego zaawansowania miejscowego jak i stanu węzłów chłonnych szyi [1, 14, 45, 89, 90, 107, 112, 136, 157, 158, 177].

1.7.1. Leczenie operacyjne

Całkowite wycięcie krtani często jest jedyną metodą leczenia dającą możliwość uratowania życia choremu. Następstwem tego jest jednak ciężkie kalectwo na skutek utraty wielu ważnych funkcji fizjologicznych tego narządu, a przede wszystkim funkcji fonacyjnej.



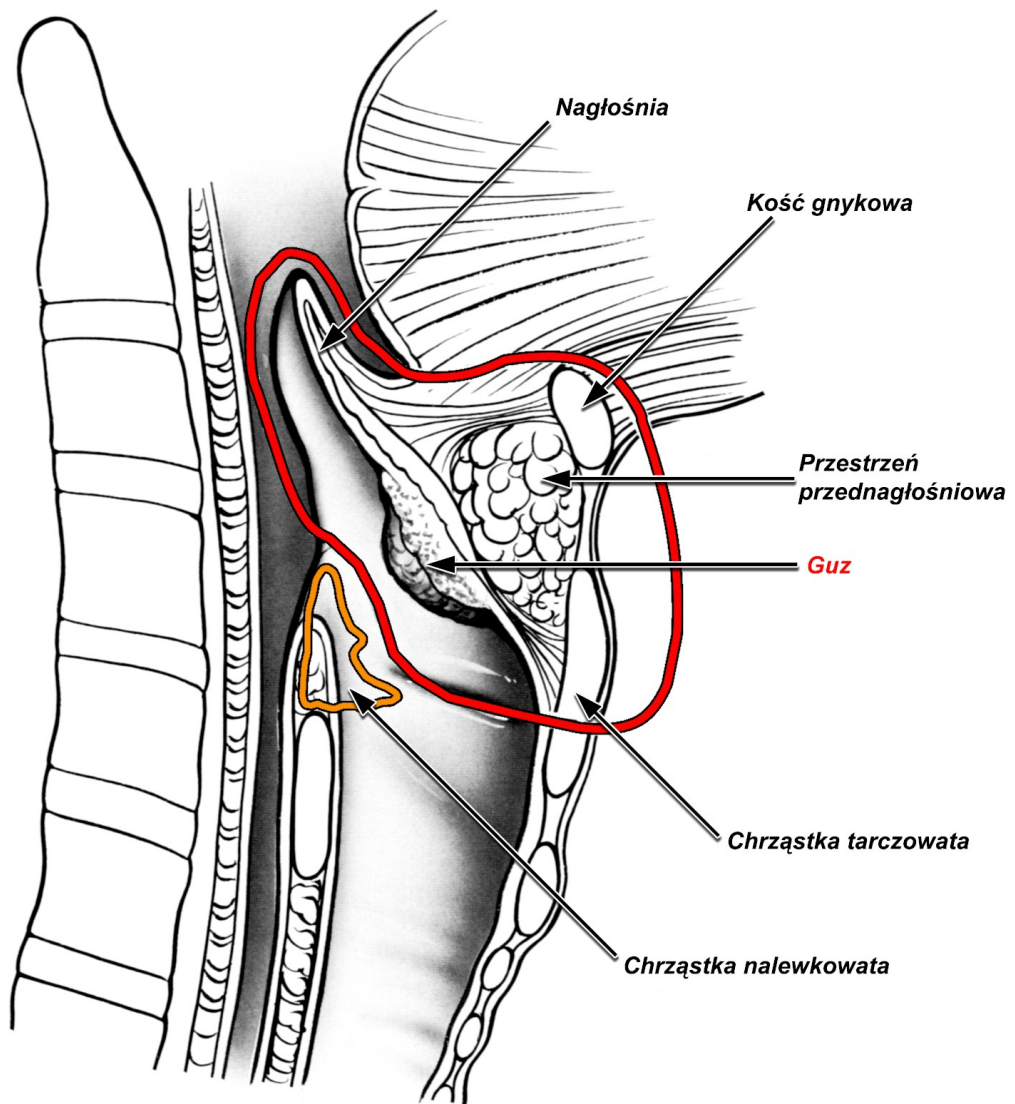
Ryc.11. Preparat operacyjny krtani

Utrata krtani stwarza bardzo często brak możliwości komunikowania się z otoczeniem. Operację całkowitego wycięcia krtani z powodu raka po raz pierwszy wykonał Billroth w roku 1873. Utratę mowy w tamtych czasach traktowano jako zamach na istotę człowieczeństwa i podważano sens wykonywania tego typu operacji. Pierwszym Polakiem, który wyciął całą krtanią był Kosiński z Warszawy. Operacja była wykonana w roku 1877. Na początku XX wieku w Klinice Laryngologicznej w Krakowie Nowotny wykonał 4 operacje na krtani, w tym 2 całkowitego wycięcia krtani. Jan Miodoński w roku 1929 wykonał laryngektomię całkowitą, a do roku 1939 jeszcze 5 operacji częściowego wycięcia krtani [105, 179]. Wraz z upływem lat doskonalono technikę całkowitego wycięcia krtani, pozostawał jednak nadal aktualny problem ogromnego kalectwa chorego, który utracił funkcję mowy.

Próby zachowania funkcji krtani miały miejsce od samego początku narodzin chirurgicznego leczenia raka krtani i wyprzedziły jej całkowite wycięcie. Pierwszą operację częściowego wycięcia krtani z

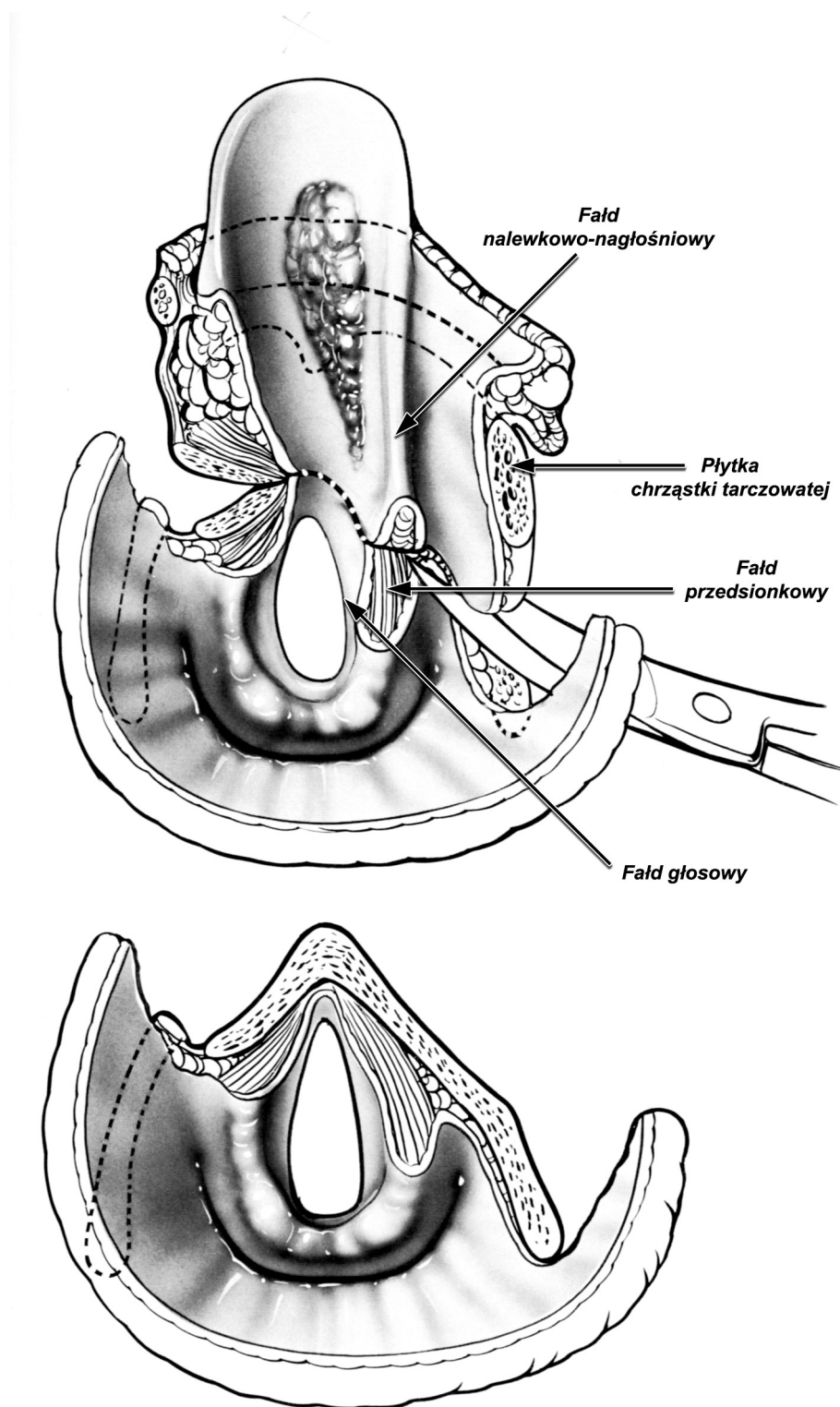
powodu raka wykonał w roku 1851 Gordon Buck. Niepowodzenia, jakie występowały w pionierskim okresie rozwoju technik częściowego wycięcia krtani były związane z brakiem radykalności operacyjnej i występowaniem ciężkich powikłań infekcyjnych miejscowych w obrębie szyi oraz w dolnych drogach oddechowych. W Polsce prace J. Miodońskiego z 1939 roku, podsumowujące jego osiągnięcia operacyjne, a na świecie prace Leroux-Roberta z 1961 roku omawiające wyniki leczenia ugruntowały ostatecznie poglądy na temat wartości onkologicznej częściowego wycięcia krtani w raku tego narządu [84, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 105]. Wyniki badań nauk podstawowych i obserwacja kliniczna były podstawą tworzenia metodyki operacyjnej częściowego wycięcia krtani z powodu raka lokalizującego się w piętrze nadgłośniowym. Pochodzenie embriologiczne nadgłośni jest odmienne niż głośni i pogłośni, jej unaczynienie limfatyczne jest niezależne od niżej położonych pięter. Potwierdziły to badania Rouviera i Hayeka [144, 176]. Fakty te spowodowały, że podjęto próby wycięcia górnego piętra krtani. Wycięcie raka nagłośni drogą bocznej faryngotomii przeprowadzone przez Trottera w 1913 roku zapoczątkowało powolny rozwój technik nadgłośniowego poziomego wycięcia krtani. Dwuetapową operację horyzontalną opisaną przez Alonso zmodyfikował w 1958 roku Ogura, a rok później udoskonalili ją Som i J. Miodoński [2, 103, 113, 114, 115, 117, 119, 120, 123, 183, 184]. Powstała technika jednoetapowa bez stosowania płatów mięśniowych i skórnych. Jest ona z powodzeniem stosowana do dzisiaj.

Podczas tej operacji wycina się 1/3 górną płytek chrząstki tarczowatej, często z częścią lub całą kością gnykową.



Ryc.12. Zakres resekcji przy operacji horyzontalnej – widok w płaszczyźnie pionowej

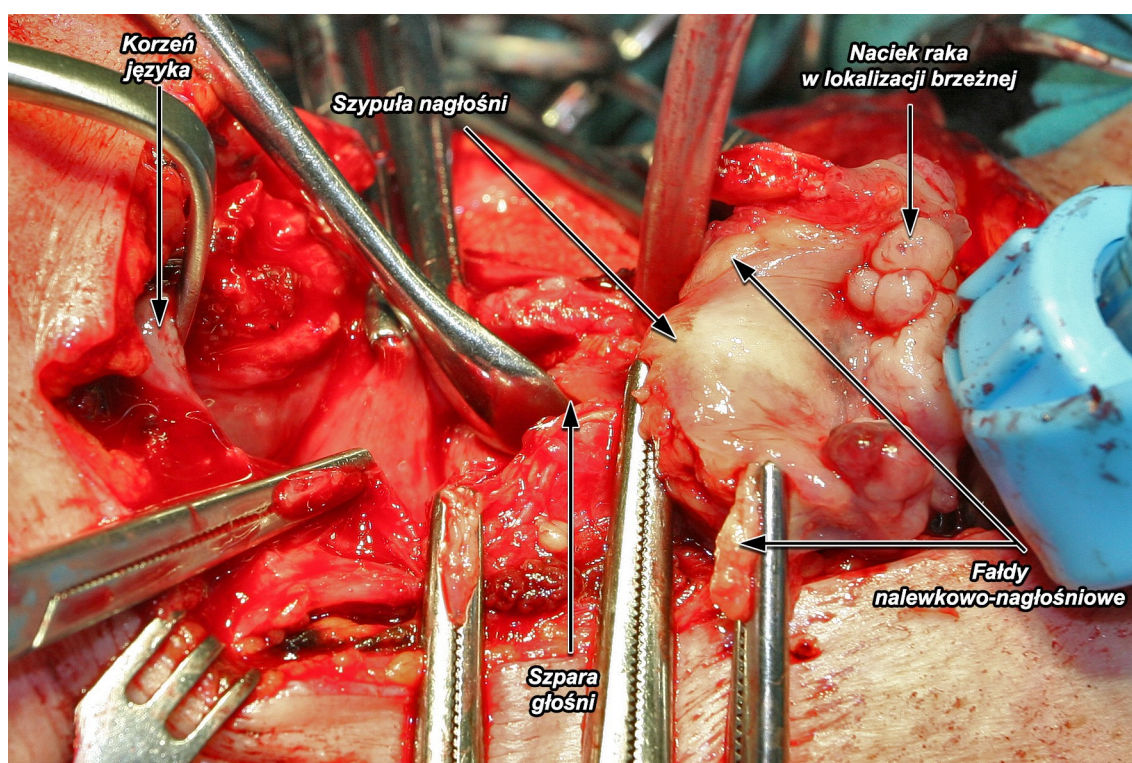
Wewnątrz krtani linia cięcia prowadzona jest poniżej fałdów przedsionkowych w kieszonek krtaniowych z zachowaniem chrząstek nalewkowatych.



Ryc.13. Zakres resekcji przy operacji horyzontalnej – widok w płaszczyźnie poziomej

W roku 1960 Ogura opracował technikę rozszerzonego nadgłośniowego poziomego wycięcia krtani. Polega ona na dodatkowym wycięciu korzenia języka, zachyłka gruszkowatego i chrząstki nalewkowatej w zakresie zależnym od lokalizacji guza nowotworowego [118, 121, 122]. W Kra-

kowskiej Klinice Laryngologicznej technikami łączącymi zachowanie funkcji krtani z radykalnością onkologiczną zajmował się Jan Miodoński. Opracował on i zastosował w praktyce operację subtotalnego wycięcia krtani, będącą połączeniem hemilaryngektomii pionowej metodą Gluck-Sorensena i operacji horyzontalnej metodą Alonso. Idee Miodońskiego w leczeniu raka o lokalizacji nadgłośniowo-głośniowej kontynuowali później Sekuła i Olszewski [104, 128, 129, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 179]. Technika operacyjna laryngektomii $\frac{3}{4}$ jest nadal z powodzeniem stosowana w Krakowskiej Klinice Laryngologicznej oraz w innych ośrodkach [21 30, 31, 57, 63, 78, 135, 167].

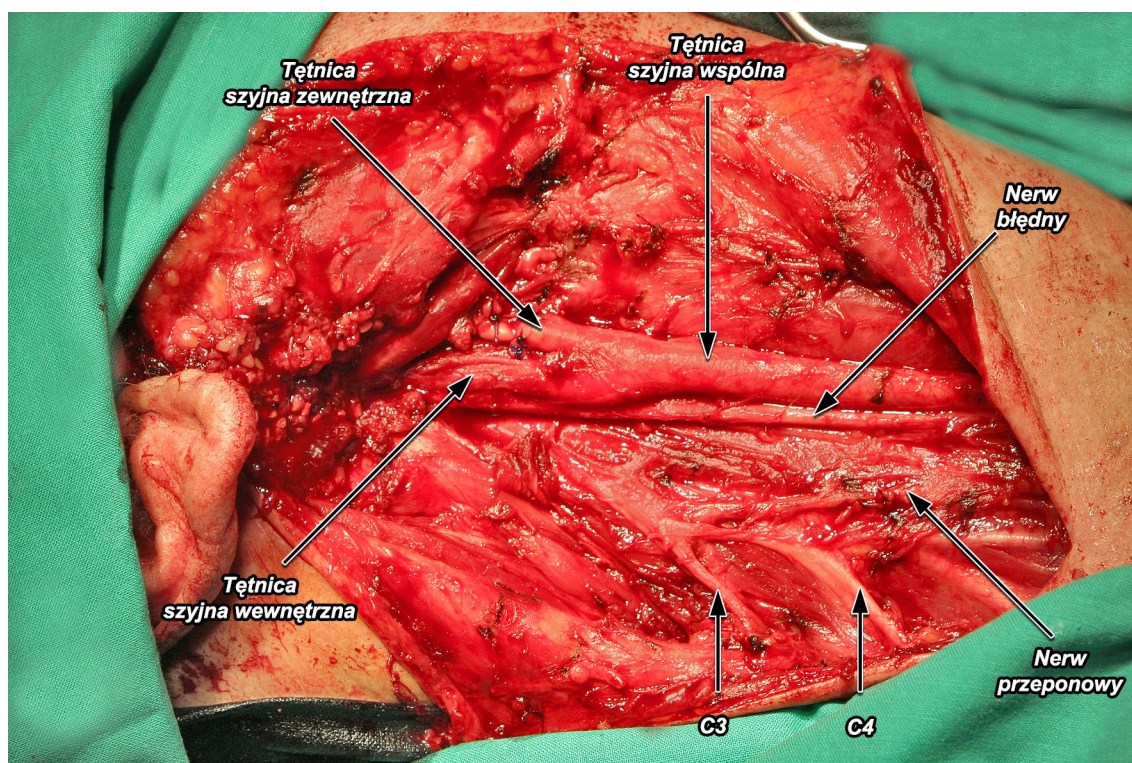


Ryc.14. Zdjęcie śródoperacyjne – operacja poziomego nadgłośniowego wycięcia krtani

Wskazaniem do wykonania laryngektomii horyzontalnej nadgłośniowej jest rak T1 lub T2 nadgłośniowego piętra krtani charakteryzujący się zajęciem jednej lub większej ilości okolic oraz rak T3 szerzący się do przestrzeni przednagłośniowej [29, 187].

Obecnie szerzenie się nacieku raka na fałd nalewkowo-nagłośniowy, przyśrodkową ścianę zachyłka gruszkowatego i korzeń języka nie stanowi przeciwwskazania do wykonania operacji horyzontalnej. Przy operacji krtaniowej zawsze jest wykonywana obustronna operacja usunięcia układu chłonnego

szyi (selektywna, radykalna zmodyfikowana lub jednostronna operacja radykalna połączona z drugostronną operacją węzłową określonego typu) [36, 38, 49, 83, 85, 116, 131, 143, 164, 166, 171].



Ryc.15. Zdjęcie śródoperacyjne – radykalna operacja szyjna

1.7.2. Radioterapia

Współczesna radioterapia wykorzystuje wiele nieustannie rozwijających się metod technicznych, fizycznych i radiobiologicznych [15, 95]. Stanowi ona jedną z podstawowych i skutecznych metod leczenia raka. Z praktycznego punktu widzenia promieniowanie jonizujące dzieli się na elektromagnetyczne fotonowe (X oraz gamma) i cząstkowe (elektrony, neutrony, protony, ciężkie jony). Nowoczesna radioterapia megawoltowa ma wiele zalet w stosunku do napromieniania rentgenowskiego. Głębokość przenikania promieniowania jest większa, wiązka jest ostro odgraniczona w obrębie napromienianej objętości i możliwa jest ochrona sąsiadujących narządów i struktur prawidłowych o krytycznej promieniowrażliwości. Możliwe jest zogniskowanie maksymalnej dawki w obrębie guza z równoczesnym zmniejszeniem ekspozycji tkanek zdrowych. Miejscowe działanie lecznicze napromieniania polega na niszczeniu komórek nowotworowych (ale również i prawidłowych), znajdujących

ych się w całej objętości bloku tkanek. Po absorpcji energii napromieniania przez atomy i cząstki znajdujące się na drodze wiązki dochodzi do zjawiska jonizacji i wzbudzenia z przemieszczeniami energetycznymi i powstaniem zmienionych trwałych cząstek oraz wolnych rodników. Zachodzą również łańcuchowo kolejne reakcje chemiczne z cząsteczkami sąsiednimi. Reakcje wtórne doprowadzają do zmian chemicznych (przerwania wiązań, polimeryzacji i depolimeryzacji), uszkodzeń biochemicznych podczas syntezy DNA i RNA, zmian enzymatycznych i skutków biologicznych. Zaburzone czynności metaboliczne i reprodukcyjne komórek skutkują uszkodzeniami subletalnymi i letalnymi prowadzącymi do śmierci komórki [26, 80, 81]. Nowotwory złośliwe, w tym rak indukują rozrost naczyń krwionośnych podścieliska warunkujących dopływ tlenu i składników odżywczych [75, 76, 106, 127]. Dotyczy to również naczyń limfatycznych występujących w tkankach bezpośrednio sąsiadujących ze zmianą nowotworową. Po leczeniu napromienianiem dochodzi do zahamowania rozwoju krwionośnej sieci naczyniowej i częściowej jej destrukcji. Stopień uszkodzenia komórek wskutek radioterapii jest zależny od rodzaju energii, wielkości całkowitej pochłoniętej dawki promieniowania, wrażliwości komórek napromienianych oraz stężenia tlenu w tkankach i stopnia ich uwodnienia. Metoda leczenia napromienianiem od dawna ma swoje uznane miejsce w radykalnym, skojarzonym i paliatywnym leczeniu raka krtani. W celu poprawienia wyników leczenia stosuje się niekonwencjonalne metody radioterapii oparte na przesłankach radiobiologicznych [86]. Spośród niekonwencjonalnych metod frakcjonowania zyskuje uznanie metoda przyspieszonego hyperfrakcjonowania polegająca na stosowaniu 2-3 frakcji dziennie w skróconym cyklu radioterapii. Celem tych działań jest wykorzystanie różnic w reakcji na napromienianie między reagującym na nie rakiem, a mniej reagującymi tkankami zdrowymi w szybkości naprawy uszkodzeń subletalnych w komórkach. Skrócenie czasu leczenia zmniejsza potencjalną możliwość repopulacji (odtworzenia się) komórek nowotworowych.

Leczenie raka krtani T1 napromienianiem metodą konwencjonalną polega na podaniu najczęściej 66Gy w 33 frakcjach przez okres 45 dni, natomiast przy większym zaawansowaniu raka z guzem

charakteryzującym się cechami T2-T4 podawana jest dawka 70-72 Gy w 35-36 frakcjach. Przy leczeniu metodą radioterapii hiperfrakcjonowanej podawana jest przeważnie dawka 76,8 Gy w 64 frakcjach.

Radioterapia paliatywna może być zastosowana w przypadku dyskwalifikacji do leczenia radykalnego ze względu na zaawansowanie raka i stan ogólny chorego. Jej celem jest ustąpienie lub zmniejszenie się poważnych dolegliwości wpływających na jakość życia, związanych z obecnością nieuleczalnego guza nowotworowego. Przy wyborze tej metody leczenia należy dobrać takie parametry radioterapii, aby uzyskać jak największą regresję guza z minimalizacją odczynu popromiennego. Ryzyko późnych powikłań ma mniejsze znaczenie ze względu na krótki spodziewany czas przeżycia. Pomiędzy leczeniem radykalnym i paliatywnym istnieje wiele możliwości postępowania wynikających z jakości leczenia w danym ośrodku onkologicznym.

Przykłady frakcjonowania dawki w paliatywnej radioterapii:

- „short”: 20 Gy / 5 frakcji / 1 tydzień (5 dni)
- „skrócony short”: 12-18 Gy / 4 frakcje / 4 dni
- „3-dniówka”: 15-18 Gy / 3 frakcje / 3 dni
- jednorazowo: 8-10 Gy
- schematy dłuższe

Im wyższa jest dawka całkowita, tym lepszy efekt paliatywny. Uzyskanie regresji nowotworu upoważniającej do wdrożenia leczenia radykalnego jest sytuacją rzadką.

1.7.3. Chemioterapia

Chemioterapia stanowi trzecią metodę leczenia raka za pomocą naturalnych i syntetycznych leków cytostatycznych. Terapia cytostatykami powinna zmierzać do wybiórczego niszczenia tkanki nowotworowej przy minimalnym i odwracalnym uszkodzeniu prawidłowych tkanek chorego. Wzrost,

naturalny przebieg i podatność na leczenie raka zależy od kinetyki komórkowej. Jej podstawową właściwością jest fazowość cyklu komórkowego [44]. Komórki nowotworowe w odróżnieniu od odnawiających się komórek prawidłowych charakteryzuje niepoohamowany wzrost. Przyrost komórek nowotworowych jest większy niż ich ubytek. Racjonalna chemioterapia wymaga uwzględnienia wpływu leków cytostatycznych na cykl komórkowy w celu zahamowania proliferacji komórkowej i niszczenia komórek znajdujących się w określonej fazie cyklu. Chemioterapia nie ma zastosowania w radykalnym leczeniu raka krtani jako samodzielna metoda. Stosowana jest jako element leczenia skojarzonego z innymi metodami (chirurgią i radioterapią) w różnych kombinacjach, bądź jako składowa leczenia paliatywnego.

Z zastosowaniem chemioterapii związane są oczekiwania:

- zmniejszenie ryzyka przerzutów
- wyższego odsetka wyleczeń
- wydłużenia czasu przeżycia
- możliwości uniknięcia okaleczających zabiegów operacyjnych

Podstawowymi lekami cytostatycznymi stosowanymi w skojarzonym leczeniu raka krtani są Cisplatyna, Carboplatyna i 5-Fluorouracyl. Bardziej ograniczone zastosowanie mają Metotrexat, Bleomycyna, taksany, Gemcytabina.

Chemioterapia indukcyjna raka krtani opiera się na podawaniu Cisplatyny w dawce 100 mg/m² w pierwszym dniu leczenia oraz 5-Fluorouracylu w dawce 1000 mg/m² w ciągłym wlewie dożylnym przez okres 5 dni. Cykle chemioterapii indukcyjnej podawane są w odstępach trzy tygodniowych.

Chemioradioterapia polega na dożylnym podawaniu Cisplatyny w dawce 100 mg/m² podczas 1, 22, i 43 dnia trwania radioterapii raka krtani. Pacjenci, którzy otrzymywali jednocześnie radioterapię i chemioterapię mają znacząco wyższy odsetek wyleczeń miejscowych niż chorzy leczeni samym napromienianiem, czy też napromienianiem poprzedzonym chemioterapią indukcyjną.

1.7.4. Terapia celowana z wykorzystaniem czynników biologicznych

Czynniki stosowane w tej metodzie mają większą wybiórczość w stosunku do komórek nowotworu, a tym samym mniejszą toksyczność, jednak ich aktywność w monoterapii jest ograniczona. Ich ukierunkowane działanie polega na hamowaniu proliferacji (wpływ na receptor czynnika wzrostu nabłonka – EGFR), nasilenie apoptozy (wpływ na syntezę białka p53) i hamowanie angiogenezy (działanie na czynniki wzrostu śródbłonka naczyniowego – VEGC, zwłaszcza – VEGFA) [3, 25]. Coraz szersze zastosowanie znajduje tutaj Cetuximab będący białkiem monoklonalnym, skierowanym przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu. Jednym z celów jego działania jest zahamowanie naprawy komórek nowotworowych uszkodzonych po wpływie chemioterapii i radioterapii oraz zahamowanie naciekania i tworzenia przerzutów.

1.7.5. Wybór metody leczenia

W niezaawansowanym raku krtani (I oraz II stopień zaawansowania klinicznego) standardem jest leczenie chirurgiczne lub radioterapia [55, 82, 126, 169]. Są to metody konkurujące ze sobą w tej sytuacji klinicznej. Przy podejmowaniu decyzji, co do wyboru metody należy uwzględnić wiele czynników dotyczących chorego i jego choroby [1, 7, 9, 12, 13, 17, 18, 31, 33, 40, 46, 50, 71, 81, 84, 109, 110, 140]. W zaawansowanym raku krtani (przy szansie wyleczenia poniżej 70%) standardem jest leczenie skojarzone (operacyjne i radioterapia) z wysoką skutecznością za cenę okaleczenia [190]. Leczenie oparte na radioterapii daje szansę zaoszczędzenia narządu, najlepsze wyniki osiąga się przy współpracy zespołowej [8, 34, 48, 168]. Radioterapia przedoperacyjna daje więcej powikłań pooperacyjnych. Operowanie tkanek zmienionych przez odczyn popromienny stwarza dużo większe trudności techniczne, jak również powstają gorsze warunki dla jednoczesowej rekonstrukcji chirurgicznej. Planowanie radioterapii odbywa się bez wiedzy o szeregu negatywnych czynnikach prognostycznych wynikających z badania histopatologicznego.

Korzyści z radioterapii:

- możliwość leczenia dużego obszaru zagrożonego rakiem
- możliwość leczenia jednoczesnego wielu osobnych ognisk
- skuteczność ratującego chirurgicznego leczenia nawrotów raka jest większa niż leczenia napromienianiem nawrotów po leczeniu operacyjnym
- brak defektu związanego z ubytkiem masy tkankowej.

Korzyści z leczenia chirurgicznego w porównaniu do radioterapii:

- uraz dotyczy mniejszego obszaru tkanek
- leczenie jest krótsze
- brak odczynów popromiennych
- dostarczenie materiału tkankowego do badań
- brak działania kancerogennego

Jakość wykonania zabiegu chirurgicznego skojarzona z jakością oceny histopatologicznej wpływa na efekt radioterapii pooperacyjnej i określa skuteczność całego leczenia skojarzonego.

Umiejętności i doświadczenie chirurga są najważniejszym czynnikiem prognostycznym.

2. Cel pracy

Celem pracy jest uściślenie wskazań i postępowania w leczeniu nowotworów okolicy nadgłośniowego piętra krtani w przypadkach tak zwanej lokalizacji brzeżnej, a w szczególności, czy raki o tej lokalizacji poprzez swoją biologię i dynamikę rozwoju wymagają zawężenia lub rozszerzenia wskazań:

- Do operacji częściowych w obrębie nadgłośni
- Operacji usunięcia węzłów chłonnych szyi
- A także, w jakim kierunku i zakresie powinna być zmieniona zasada leczenia chorych z tą lokalizacją raka

3. Materiał

Badaniem objęto 129 chorych leczonych w Klinice Otolaryngologii CM UJ w latach 1994 – 2000 z powodu raka płaskonabłonkowego krtani o lokalizacji nadgłośniowej. Rozpoznanie histopatologiczne u wszystkich chorych było ustalone na podstawie oceny mikroskopowej wycinka pobranego w trakcie laryngoskopii bezpośredniej lub pośredniej przed zabiegiem operacyjnym. Rozpoznanie to obejmowało poza określeniem typu utkania nowotworowego również jego stopień dojrzałości histologicznej (wg kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia zaprezentowanych w roku 1991). Przed zabiegiem operacyjnym określano również lokalizację zmiany nowotworowej oraz stopień zaawansowania klinicznego zgodnie z klasyfikacją TNM.

Wielkość guza i jego rozległość oceniano badaniem laryngoskopowym (pośrednim i bezpośrednim) i korygowano ostatecznie po usunięciu guza z krtani. Układ chłonny był badany u wszystkich chorych palpacyjnie. Wszyscy chorzy objęci badaniem byli leczeni operacyjnie i wykonano u nich laryngektomię horyzontalną lub subtotalną.

Chorych podzielono na dwie przeciwstawne grupy:

- Grupę badaną A, o lokalizacji brzeżnej, czyli na fałdzie nalewkowo-nagłośniowym – 31 chorych.
- Grupę kontrolną K – 98 operowanych.

Najstarszy chory miał 74 lata, najmłodszy 38 lat, średnia wieku wynosiła 62 lata. W obu badanych grupach rozkład wiekowy był następujący: w grupie A – najstarszy chory miał 71 lat zaś najmłodszy 40 lat, średnia wieku 58 lat; w grupie kontrolnej K – najstarszy z chorych miał lat 74, najmłodszy 38 lat, średnia wieku 63 lata. W analizowanej populacji chorych w grupie A była jedna kobieta zaś w grupie K były dwie kobiety, pozostałą resztę stanowili mężczyźni.

4. Metoda

Wstępnie przeprowadzono retrospektywną analizę chorych leczonych z powodu raka płaskonabłonkowego krtani o lokalizacji nadgłośniowej w Klinice Otolaryngologii CM UJ w Krakowie w latach 1994-2000. Badaniami objęto wszystkich chorych leczonych w wymienionych latach z powodu raka drogą częściowego wycięcia krtani, to jest operacji horyzontalnej lub subtotalnej. Wszystkich badanych podzielono na dwie przeciwstawne sobie grupy, a jedynym kryterium przynależności do danej grupy był wynik rozległości zmiany zlokalizowanej w piętrze nadgłośniowym. W przypadku, gdy w swojej zasadniczej masie nowotwór naciekał fałd nalewkowo-nagłośniowy, zaliczano je do grupy badawczej chorych (A) – z lokalizacją brzeżną. Jeżeli nowotwór nie naciekał fałdu nalewkowo-nagłośniowego, natomiast zajmował inne struktury tego piętra, to tych chorych zaliczano do grupy kontrolnej K. Z badanej grupy wykluczono chorych, którzy mieli wcześniej przeprowadzone leczenie energią promienistą lub chemioterapią, a także chorych, u których wykonano inny typ operacji częściowego lub całkowitego wycięcia krtani. Wykluczono również chorych, u których ocena przedoperacyjna uniemożliwiała jednoznaczne zaliczenie chorego do którejś z wymienionych grup. Ponadto wykluczono także chorych, którzy mieli inne postacie nowotworów złośliwych krtani, czy inne postacie raka. Na koniec wykluczono również chorych, co do których nie

dysponowano wystarczającymi i wiarygodnymi danymi dotyczącymi leczenia (4 badanych) oraz tych, którzy zmarli przed upływem 5 lat od daty operacji, ale z innej przyczyny niż choroba nowotworowa.

Zabiegi operacyjne były wykonane przez różnych operatorów, ale reprezentujących tę samą szkołę chirurgiczną zapoczątkowaną przez Jana Miodońskiego.

Jako kryterium oceny skuteczności leczenia przyjęto 5-letni okres przeżycia liczony od daty zabiegu operacyjnego, w którym nie stwierdzono cech nawrotu procesu chorobowego. Okres czasu, jaki upłynął pomiędzy datą zabiegu operacyjnego a wystąpieniem wznowy choroby nowotworowej w krtani lub węzłach chłonnych, podano w liczbie miesięcy. Badania retrospekcyjne przeprowadzono uzyskując dane o chorych na podstawie dokumentacji leczenia, a to historii chorób oraz kart leczenia i kontroli ambulatoryjnych. W tym celu prowadzący badania przygotował kwestionariusz zawierający pytania z założeniem przeprowadzenia analizy statystycznej. Zawierał on pytania opisujące badaną grupę: płeć, wiek, grupę krwi, wykonywany zawód, ekspozycję na czynniki kancerogenne, występowanie innych nowotworów u badanego i w jego rodzinie. Kolejna grupa pytań dotyczyła objawów wywołanych przez guz, postępowania diagnostycznego, jego dokładnej lokalizacji, kierunków szerzenia się nowotworu w części nadgłośniowej, stanu węzłów chłonnych szyi. Następne pytania ustalały szczegóły metodyki operacyjnej, sposób postępowania chirurgicznego z węzłami chłonnymi, wyników badania histopatologicznego i ewentualnego dalszego leczenia onkologicznego.

Na koniec sformułowano pytania dotyczące przebiegu pooperacyjnego, występowania powikłań miejscowych i ogólnych, trudności w rehabilitacji połykowej lub oddechowej, występowanie oraz lokalizacja nawrotu choroby nowotworowej, ich leczenia oraz ewentualnej przyczyny zgonu.

Zebrane informacje i dane poddano analizie statystycznej stosując test niezależności Chi-kwadrat. Prawdopodobieństwo przeżyć i niepowodzeń obliczono metodą Kaplana-Meiera, a do porównania różnicy pomiędzy grupami badanych A i K zastosowano test Long-rangowy. Wyniki

analiz statystycznych otrzymano w formie tabel. Za poziom znamienności statystycznej przyjęto $p < 0,05$. Wyniki osiągające tylko ten poziom istotności statystycznej zostały zaprezentowane w niniejszej pracy. Obliczenia statystyczne wykonano w Zakładzie Biostatystyki i Informatyki Medycznej CM UJ (kierownik prof. dr hab. J. Roterman-Konieczna) przy pomocy pakietów statystycznych Statbaz, SAS i BMDP [35, 61].

5. Wyniki

Częstość występowania grup krwi układu AB0 była podobna w obydwu grupach i nie znaleziono różnic istotnie statystycznych pomiędzy nimi.

Czas trwania, jaki upłynął od momentu wystąpienia pierwszych objawów do zakończenia procesu diagnostycznego potwierdzonego badaniem histopatologicznym przedstawiono w tabeli I.

Tabela I
Czas trwania postępowania diagnostycznego do operacji w miesiącach

	Poniżej 1	1 – 3	4 – 6	7 – 12	Ponad 12	Razem
Grupa A	1 = 3,23%	3 = 9,68%	18 = 58,06%	9 = 29,03%	0	31 = 100%
Grupa K	1 = 1,02%	4 = 4,08%	30 = 30,6%	45 = 45,9%	18 = 18,4%	98 = 100%

Z danych przedstawionych w tabeli I wynika, że chorzy z lokalizacją brzeżną zgłaszali się wcześniej do laryngologa oraz łatwiej było ustalić ostateczne rozpoznanie. Wśród dolegliwości choroby w grupie A najczęściej zgłaszali wystąpienie bólu promieniującego do ucha lub przy połykaniu (65% badanych), dyskomfort w gardle (49%), trudności w połykaniu pokarmów twardych (15%), zmianę barwy głosu (31%). Jeden chory mógł mieć więcej niż jeden objaw, dlatego suma odsetkowa przekracza 100%.

Analogicznie w grupie kontrolnej K: chorzy najczęściej zgłaszali poczucie dyskomfortu w gardle (81%), zmianę barwy głosu (51%), bóle promieniujące do ucha lub przy połykaniu (31%), trudności w połykaniu (12%), obecność „guza na szyi” (3%).

Tracheotomię wykonano u 3 chorych w grupie A, a u 5 chorych w grupie K przed planowanym leczeniem chirurgicznym. Zabieg wykonania tracheotomii nie miał wpływu na statystyczną znamienność. U pozostałych chorych tracheotomię wykonywano w czasie planowego zabiegu operacyjnego na krtani.

Tabela II
Najczęściej występujące objawy

Objawy	Ból promieniujący do ucha	Dyskomfort w gardle	Trudności w połykaniu	Zmiana barwy głosu
Grupa A	65%	49%	15%	31%
Grupa B	31%	81%	12%	51%

W analizowanej grupie A rodzinne występowanie chorób nowotworowych potwierdzono u 4 chorych oraz u 7 w grupie kontrolnej.

Analizując czynniki prowadzące do rozwoju raka (alkohol, dym tytoniowy) stwierdzono następujące zależności procentowe, które przedstawiono poniższych tabelach III i IV.

Tabela III
Czas trwania palenia papierosów w latach

LATA	DO 10	11 – 15	16 – 20	PONAD 20	NIE PALIŁ	RAZEM
Grupa analizowana	2	5	11	13	0	31
Grupa kontrolna	1	6	27	64	0	98

Tabela IV
Ilość spożywanego alkoholu na tydzień (dane wg samooceny, w przeliczeniu na wódkę)

	DO ½ LITRA	DO 1 LITRA	DO 2 LITRÓW	DO 3 LITRÓW	DO 5 LITRÓW	NIE	RAZE M
Grupa analizowana	5 = 16%	3 = 10%	5 = 16%	6 = 19%	12 = 39%	0	31
Grupa kontrolna	17 = 17,3%	29 = 29,7%	38 = 38,8%	12 = 12,2%	2 = 2%	0	98

W analizie statystycznej stwierdzono znamiennej statystycznie zależność od obu badanych czynników a zachorowalnością na raka krtani obejmującego jej górne piętro.

Tabela V
Stopień zaawansowania miejscowego raka w krtani (cecha T) populacji chorych operowanych

	t1	t2	t3	t4	RAZEM
Grupa A	3 = 9,7%	17 = 54,8%	11 = 35,5%	0	31
Grupa K	9 = 9,2%	48 = 49%	41 = 41,8	0	98

W badanej populacji chorych objętych niniejszą analizą nie znaleziono przypadku, w którym cecha N3 była obecna. Wszyscy chorzy mieścili się w podobnym rozkładzie stopnia zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej.

Tabela VI
Liczba wykonanych operacji

	Operacja horyzontalna	Operacja subtotalna	Razem
Grupa analizowana A	27 = 87%	4 = 13%	31 = 100%
Grupa kontrolna K	81 = 83%	18 = 17%	98 = 100%

Z przedstawionych danych wynika, że liczba wykonywanych operacji w obu grupach tj. A i K miała podobny odsetek i ta zmienna nie wykazała różnic statystycznie znamiennej. Wyniki analizy

częstości znalezienia nacieku raka zajmującego poszczególne struktury anatomiczne krtani, oceniane na podstawie usuniętego chirurgicznie preparatu, zostały przedstawione w tabeli VII.

Tabela VII
Częstość występowania nacieku raka w poszczególnych częściach (strukturach) krtani

Struktura anatomiczna	Grupa analizowana	Grupa kontrolna
Fałd nalewkowo-nagłośniowy	31	0
Część nadgnykowa nagłośni - powierzchnia językowa	21	0
Część nadgnykowa nagłośni - powierzchnia krtaniowa	5	25
Część nadgnykowa nagłośni - wolny brzeg	24	0
Część podgnykowa nagłośni	8	81
Nalewka	22	65
Fałd przedsionkowy	14	89
Kieszonka krtaniowa cała	0	8
Fałd głosowy	0	4
Przestrzeń przednagłośniowa	3	61

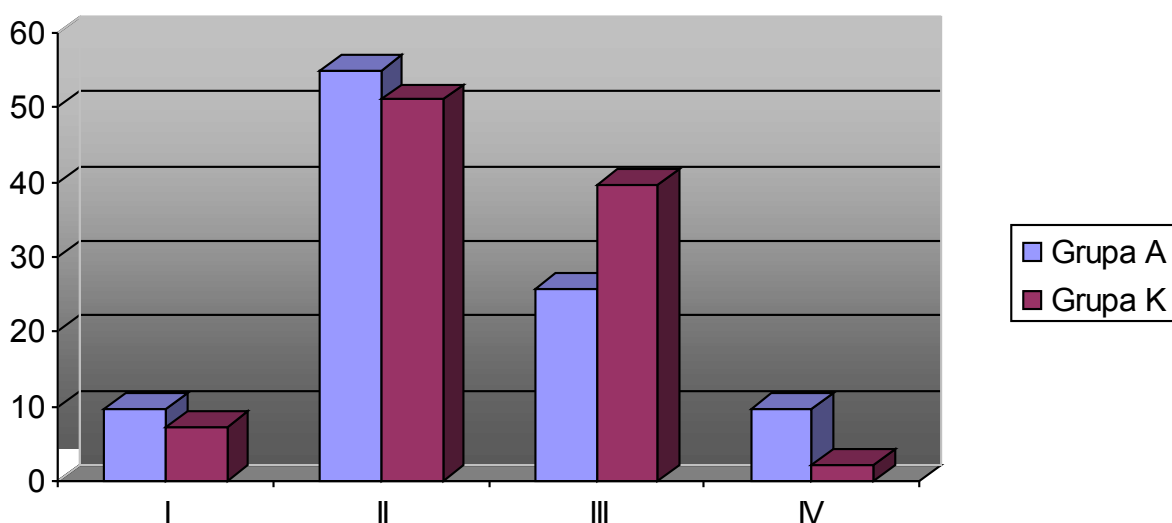
Węzły chłonne były usuwane chirurgicznie poziomów zakresie poziomów I, II, III, IV, V, a operator starał się, aby były usuwane w jednym bloku, aczkolwiek nie zawsze było to możliwe. Jak wspomniano operatorów było kilku, ale wszyscy reprezentowali tę samą „szkołę krakowską”. Wśród całej analizowanej populacji chorych badalne palpacyjnie węzły chłonne po stronie przeciwnej od lokalizacji guza pierwotnego krtani stwierdzono u 41 operowanych. Z tego w grupie analizowanej (A) u 4, a resztę w grupie kontrolnej (K). W przypadku grupy kontrolnej (K), gdy guz wykazywał lokalizację centralną w obrębie krtani (na nagłośni) ocenę drugostronnych węzłów chłonnych odnoszono do strony, po której w przynależnej jej połowie krtani była mniejsza masa nowotworu.

Tabela VIII
Stopień zaawansowania choroby nowotworowej oceniany w systemie TNM

	I stopień	II stopień	III stopień	IV stopień	Razem
Grupa analizowana	3 = 9,68%	17 = 54,84%	8 = 25,81%	3 = 9,68%	31
Grupa kontrolna	7 = 7,14%	50 = 51,02%	39 = 39,76%	2 = 2,04%	98

Wykres 1.

Zobrazowanie procentowego występowania stopnia zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej w obu grupach, tj. A i K.



U wszystkich chorych w trakcie wykonywanej resekcji krtani rozległość operacji była podyktowana oceną makroskopową dokonaną przez operatora i mikroskopową śródoperacyjną. Stosując taki tok postępowania oceniano radykalność zabiegu operacyjnego.

Lokalizacja i częstość występowania przerzutów w węzłach chłonnych szyi została przedstawiona w tabeli IX i X. Pojedynczy chory mógł mieć przerzuty obecne w więcej niż w jednym poziomie węzłowym. W analizowanej grupie (A) przerzuty tego rodzaju wystąpiły u 10 operowanych, czyli w 32%, a w grupie kontrolnej (K) stwierdzono je u 28 chorych, co stanowi 28,6%.

Tabela IX

Lokalizacja przerzutów w usuniętych węzłach chłonnych szyi na podstawie

badania histopatologicznego

Poziomy szyjnego układu chłonnego	I	II	III	IV	V	Brak przerzutów
Grupa A	0	6	5	2	1	20
Grupa K	3	21	17	3	2	70

Tabela X

Częstość występowania węzłów chłonnych szyi zajętych przez przerzuty nowotworu

	Jeden węzeł	Dwa węzły i więcej	Liczba chorych
Grupa analizowana	5	3	8
Grupa kontrolna	22	2	24

Nawroty choroby nowotworowej występowały zarówno w grupie kontrolnej (K) jak i analizowanej (A).

Dane te są prezentowane w tabeli XI.

Tabela XI

Miejsce nawrotu choroby nowotworowej

Lokalizacja nawrotu	Brak nawrotu	W krtani po stronie operowanej	W krtani po stronie nieoperowanej	Na szyi	W krtani i na szyi	Przerzuty odległe
Grupa analizowana A	16	3	4	7	1	0
Grupa kontrolna K	66	3	5	21	3	2

Tabela XII
Czas występowania wszystkich postaci wznów

Czas	Do 3 m-cy	4 – 6 m-cy	6 – 12 m-cy	13 – 24 m-cy	Do 3 lat	Do 5 lat	Razem
Grupa analizowana A	1	2	1	3	4	0	11
Grupa kontrolna K	1	2	4	11	8	2	28

U wszystkich badanych z obu grup A i K przeprowadzono następowe po leczeniu operacyjnym leczenie napromienianiem, a kryterium kwalifikacyjnym do tego leczenia było stwierdzenie przez patologa w badaniu histopatologicznym przerzutów w usuniętych węzłach chłonnych szyi. Leczenie napromienianiem przeprowadzano w dwóch ośrodkach: Centrum Onkologii w Krakowie lub Klinice Onkologii UJ w Krakowie.

Jeżeli wznowa wystąpiła u jednego chorego więcej niż jeden raz, to zaznaczono tylko tę, która wystąpiła jako pierwsza. Najczęściej w przypadku wznowy stosowano leczenie operacyjne. Przy wznowie w krtani wykonywano operację całkowitego wycięcia krtani, a w przypadku wznowy na szyi usuwano guza nawrotowego. U tych chorych, u których wystąpiły przerzuty odległe stosowano chemioterapię.

Z 11 leczonych chorych grupy analizowanej (A), u których wystąpiła wznowa procesu nowotworowego 5 lat przeżyło 4, a w grupie kontrolnej (K) z 28 leczonych chorych 5 lat przeżyło 13. Daje to łącznie przeżycie w grupie A 24 (74%) chorych, a w grupie K 83 (85%) chorych. Dane te są statystycznie znamienne.

Czas usunięcia sondy żołądkowej, przez którą pacjent był karmiony od operacji w obu grupach był podobny i nie stanowił statystycznej znamienności, podobnie nie było różnic w czasie dekanjulacji (usunięcia rurki tracheotomijnej) w obu porównywanych grupach.

Oceniając trudności w nauce spożywania pokarmów przez usta też nie znaleziono różnic.

Analizując gojenie rany pooperacyjnej oceniano, czy rana zagoiła się przez rychłozrost, czy wystąpiły powikłania (ropień podskórny, martwica brzeżna, przetoka do gardła. Nie stwierdzono różnic statystycznie znamiennej, aczkolwiek zaznaczyła się tendencja (bez znamienności statystycznej), że w grupie A jeżeli wytwarzała się przetoka, to po stronie operowanej, a nie w linii środkowej.

Wśród analizowanych czynników środowiskowych nie znaleziono statystycznie znamiennej różnic w obu porównywanych grupach leczonych chorych.

6. Omówienie wyników i dyskusja

Wnętrze krtani jest pokryte nabłonkiem wielowarstwowym płaskim i migawkowym. Wraz z wiekiem chorego oraz w zależności od narażenia pacjenta na czynniki drażniące w krtani pojawiają się wyspy nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Trudno jest jednoznacznie określić rozkład obydwu nabłonków w prawidłowej krtani. Lokalizacja każdego z nich może być zmienna osobniczo szczególnie, gdy próbujemy ocenić ją na podstawie biologii danego raka krtani. Dotyczy to ściśle omawianych struktur w niniejszej pracy. Przestrzeń, czy struktura będąca przedmiotem niniejszej analizy ma wielki wpływ na określenie kierunków rozprzestrzeniania się raka wewnątrz krtani z uwagi na uwarunkowania anatomiczne, a raczej ich brak, ponieważ praktycznie nie istnieją anatomiczne ograniczenia, bariery powstrzymujące rozprzestrzeniania się raka.

W kwalifikacji chorych z rakiem krtani o lokalizacji nadgłośniowej do leczenia operacyjnego – częściowego wycięcia krtani najistotniejszymi kryteriami są dokładna ocena lokalizacji guza, zaawansowanie miejscowe, złośliwość histologiczna i ocena ogólna chorego celem ustalenia zasad postępowania anestezyjologicznego i terapeutycznego (operacyjnego) [4, 10, 11, 41, 54, 59, 66, 68, 73, 74, 79, 142]. W Klinice Krakowskiej, gdzie powstała niniejsza praca, zasadą jest, że niezależnie od przeprowadzonych przedoperacyjnych badań dodatkowych, końcowa decyzja o wykonaniu operacji częściowego usunięcia krtani należy do operatora, który ją podejmuje podczas ostatecznej oceny

śródoperacyjnej. O tym postępowaniu chory jest informowany z pewnym wyprzedzeniem przed zabiegiem operacyjnym, aby mógł podjąć decyzję o zgodzie lub jej braku na taki rodzaj częściowego lub ewentualnie całkowitego wycięcia krtani. W przypadku pojawienia się dużych wątpliwości dotyczących kwalifikacji chorego do operacji częściowego wycięcia krtani, chory jest poinformowany o tym fakcie przed zabiegiem chirurgicznym, a w jej trakcie operator prosi drugiego doświadczanego chirurga i decyzja o całkowitym wycięciu krtani podejmowana jest konsultacyjnie [172, 173].

Radioterapia jest uważana za metodę konkurencyjną w stosunku do operacji częściowego wycięcia krtani zarówno pod względem wyników onkologicznych jak i czynnościowych.

Reinfuss i wsp. podaje wyniki 5 letniego przeżycia chorych na raka piętra nadgłośniowego krtani w I i II stopniu zaawansowania klinicznego wynoszące odpowiednio 82,9% i 70% [140, 180]. Wyniki te są zgodne z wynikami podawanymi przez innych autorów, ale trochę gorsze od wyników uzyskanych drogą leczenia operacyjnego omówionego w niniejszej pracy [16, 53, 147, 155, 156, 159, 196].

Badania Reinfussa i wsp. wykazały, że znamieny wpływ na wyniki leczenia ma stopień zaawansowania klinicznego raka (I i II) oraz jego lokalizacja w piętrze nadgłośni. O ile wpływ stopnia zaawansowania klinicznego został udowodniony o tyle wpływ lokalizacji i zajęcia pewnych struktur nadgłośni nadal nie jest dowiedziony wynikami leczenia operacyjnego, jak i leczenia energią promienistą.

Fletcher i wsp. dowiedli, że przejście guza przy jego lokalizacji nadgłośniowej do przestrzeni przednadgłośniowej jest złe prognostycznie [40]. Jednak ocena znaczenia tzw. lokalizacji brzeżnej zmiany nowotworowej chorego piętra nadgłośni na dalszy los chorego stanowi właśnie oryginalnie postawione zagadnienie.

W ocenie Silvera pooperacyjna radioterapia winna być zarezerwowana dla chorych, u których w badaniu histopatologicznym stwierdzono przerzuty w usuniętych węzłach chłonnych, a także

w przypadkach potwierdzanego braku bezpiecznego marginesu operacyjnego [6, 174]. Taki pogląd prezentuje także Krakowska Klinika. W badaniach innych autorów Krakowskiej Kliniki Laryngologicznej stwierdzono, że wyniki własne operacyjnego leczenia chorych, a przeprowadzone w tej Klinice oceniając 5 letnie przeżycia wynoszą od 60 do 80%, a podstawowym i najistotniejszym czynnikiem prognostycznym był stopień zaawansowania choroby nowotworowej krtani. Wartości przeżyć 5 letnich chorych, u których cecha T została określona jako 1 lub 2 są bliskie 90%, a obniżają się do 60% u chorych z T3 i T4. Tak więc, wyniki własne prezentowane w niniejszej pracy mieszczą się w granicach dużych podsumowujących opracowań Kliniki Krakowskiej. Natomiast przy szczegółowej analizie są one jednak gorsze w porównaniu do operowanych chorych o innej, ale nadgłośniowej lokalizacji.

Do tej pory udowodniono, że w obrębie piętra nadgłośni przejście guza nie tylko do przestrzeni przednadgłośniowej, ale i na nalewkę pogarsza rokowanie. W sumie można uznać, że leczenie chirurgiczne przy tej lokalizacji raka w piętrze nadgłośni jest skuteczne w sensie bezpieczeństwa onkologicznego. Tzw. lokalizacja brzeżna umożliwia łatwe przejście nacieku nowotworowego przez ciągłość do zachyłka gruszkowatego. Ta lokalizacja zdecydowanie obniża wartości przeżycia 5 letniego [185]. Wprawdzie chorzy ze zmianą zlokalizowaną w obrębie zachyłka gruszkowatego byli wykluczeni z niniejszej pracy, to ocena biologii guza tak umiejscowionego może być bardzo pomocna w wytłumaczeniu gorszych wyników leczenia chirurgicznego [118].

Ogura i wsp. oraz Muntz i wsp. jednoznacznie i bez wątpliwości potwierdzają to w swoich pracach [108, 120, 121, 122, 123]. Złe rokowanie wynikające tylko z progresji procesu nowotworowego do zachyłka gruszkowatego jest typowe zarówno dla wyników leczenia chirurgicznego drogą operacji częściowego jak i całkowitego wycięcia krtani. Z uwagi na to autor reprezentuje pogląd, że jeśli spełnione są onkologiczne warunki radykalności zabiegu a umożliwiające wykonanie częściowego usunięcia krtani, to obecność objęcia zmianą nowotworową przyśrodkowej części (krtaniowej) zachyłka gruszkowatego nie stanowi przeciwwskazania do tego typu operacji!

Jak wynika z analizy przedstawionej w niniejszej pracy rak pierwotnie rozwijający się w piętrze nadgłośniowym w swym znacznym odsetku wykazuje lokalizację w tzw. strefie brzeżnej, która obejmuje wolny brzeg oraz część do niej najbliższą krtaniowej powierzchni nagłośni w jej odcinku nadgnykowym oraz fałdy nalewkowo-nagłośniowe. Session i Ogura zaproponowali wyodrębnianie tych raków krtani uważając, że wykazują one pewne różnice w swej biologii w porównaniu do biologii nowotworu obejmującego inne struktury piętra nadgłośniowego krtani [113, 115, 160, 162]. Autorzy ci uważają, że istnieje predylekcja tak zlokalizowanych guzów do szybkiego naciekania nasady języka, krtaniowej części gardła, częste tworzenie przerzutów do węzłów chłonnych szyi, natomiast rzadziej zajęcie przestrzeni przednagłośniowej krtani.

Ponadto uważają oni, że raki tej okolicy swoją biologią przypominają bardziej raki o pierwotnej lokalizacji w krtaniowej części gardła. W niniejszej pracy potwierdzono gorsze wyniki przeżycia 5-letniego tych chorych w stosunku do guzów o odmiennej lokalizacji oraz większą skłonność do dawania przerzutów do węzłów chłonnych szyi. Natomiast nie zaobserwowano różnic w zakresie czasu, w jakim doszło do nawrotu choroby a także jej miejsca, aczkolwiek ostateczny wynik leczenia chirurgicznego był z punktu widzenia onkologicznego nieco gorszy. Nie zaobserwowano również zajęcia przestrzeni przednagłośniowej, co jest zgodne z wspomnianymi obserwacjami Sessionsa i Ogury.

Na podstawie całości przeprowadzonych badań oryginalnych autor nie uważa, aby zasadnicze kanony leczenia chirurgicznego tego raka miały ulec zmianie, a wskazania do leczenia operacyjnego drogą częściowego wycięcia krtani lub operacji węzłowej miałyby być bardziej rozszerzone lub zawężone.

Praktycznie uważam, że chorych z lokalizacją brzeżną można i należy leczyć chirurgicznie analogicznie, jak wypracowano i przeprowadzano w szkole Krakowskiej od lat, a więc w czasie poprzedzającym niniejsze opracowanie. Realnym wnioskiem praktycznym ważnym dla operatora jest

świadomość większej agresywności zmiany i rozległości w wycinaniu guza pierwotnego krtani oraz zawsze koniecznego przeprowadzenia operacji węzłowej na szyi w poziomach od 1 do 6.

7. Wnioski

1. Pierwotny rak krtani o lokalizacji brzeżnej klinicznie nie wykazuje odmiennej biologii aniżeli raki o innej lokalizacji w obrębie części nadgłośniowej krtani.
2. Dotychczasowe metody leczenia chirurgicznego tego typu raka, drogą wycięcia guza pierwotnego krtani wraz z usunięciem regionalnych węzłów chłonnych są nadal obowiązujące.
3. Należy rozszerzyć wskazania do rozleglejszej resekcji nadgłośniowego piętra krtani bez konieczności poszerzania objęcia resekcją przestrzeni przednagłośniowej.

8. Streszczenie

Rak krtani jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych u człowieka. Na początku lat 90. zajmował on piąte miejsce pod względem częstości zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce, a równocześnie był siódmą przyczyną zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi. Od około 25 lat występuje systematyczny wzrost zapadalności na raka pierwotnie umiejscowionego w piętrze nadgłośniowym krtani. Przesuwanie się pierwotnego umiejscowienia raka z wnętrza krtani na jej obrzeże, zwłaszcza górne, niesie ze sobą groźne konsekwencje, co do dalszych losów chorego. Z uwagi na znaczenie praktyczno-kliniczne w patofizjologii raka krtani wyróżnia się kilka bardzo istotnych okolic anatomicznych stanowiących układ odniesienia przy analizie rodzaju zastosowanej terapii. Prognozowany sposób wzrostu guza i jego rozprzestrzenianie się wskazuje na możliwości postępowania chirurgicznego przy jednoczesnej radykalności onkologicznej. Decyzja, co do wyboru metody leczenia raka krtani jest zależna od wielu czynników dotyczących chorego i jego choroby. Głównymi celami są wyleczenie z choroby nowotworowej oraz zachowanie funkcji fonacyjnej krtani. Leczenie chorych na raka krtani polega na zastosowaniu chirurgii, radioterapii i chemioterapii jako samodzielnych lub skojarzonych ze sobą metod. Celem pracy jest uściślenie wskazań i postępowania w leczeniu nowotworów nadgłośniowego piętra krtani w przypadkach tak zwanej lokalizacji brzeżnej. Badaniem i analizą retrospektywną objęto 129 chorych leczonych w Klinice Otolaryngologii CMUJ z powodu raka krtani o lokalizacji nadgłośniowej. Wszyscy chorzy objęci badaniem byli leczeni operacyjnie i wykonano u nich laryngektomię horyzontalną lub subtotalną. Badanych podzielono na dwie przeciwstawne sobie grupy, a kryterium włączenia do danej grupy była rozległość guza w piętrze nadgłośniowym krtani. Badania retrospektywne przeprowadzono uzyskując dane o chorych na podstawie dokumentacji leczenia. Zebrane dane i informacje poddano analizie statystycznej. Ocena znaczenia tzw. lokalizacji brzeżnej raka w piętrze nadgłośni na dalszy los chorego stanowi oryginalne postawienie zagadnienia. Wyniki własne prezentowane w niniejszej pracy mieszczą się w granicach dużych podsumowujących opracowań

Krakowskiej Kliniki Laryngologicznej. Przy szczegółowej analizie są one jednak gorsze w porównaniu do wyników operowanych chorych o innej, ale nadgłośniowej lokalizacji. Na podstawie przeprowadzonych badań autor uważa, że dotychczasowe zasadnicze kanony leczenia chirurgicznego raka krtani w lokalizacji brzeżnej są nadal obowiązujące i nie muszą być zmieniane. Pierwotny rak krtani o lokalizacji brzeżnej klinicznie nie wykazuje odmiennej biologii, niż raki o innej lokalizacji w obrębie nadgłośniowej części krtani. Należy rozszerzyć wskazania do rozleglejszej resekcji nadgłośniowego piętra krtani.

Summary

Laryngeal carcinoma is one of the most common malignancies. In Poland, in the early 1990s, it ranked fifth in terms of incidence of malignant neoplasms among males, and seventh among the causes of death of malignant neoplasms. Since about 25 years, there have been a systematic increase in the rate of incidence of carcinomas with primary location at the supraglottic level. Shifting the primary location from the inner regions of the larynx towards the marginal parts, particularly the upper margin, implies dangerous consequences regarding the prognosis on particular patient's future health. In view of the practical and clinical importance, several significant anatomical regions are distinguished in order to provide reference system for the analysis of the therapy applied. The predicted manner of tumor development and spreading indicates the possibility of applying surgical management while retaining its oncological radicalness. The decision on the choice of treatment method in the laryngeal cancer depends upon a number of factors related to the patient and the characteristics of the tumour itself. The principal objectives include curing from cancer and retaining the phonatory function of the larynx. The treatment of patients suffering from laryngeal carcinoma includes surgery, radiotherapy and chemotherapy, either as separate or combined methods of therapy. The objective of the presented research is to put forward more precise indications and therapeutic procedures in the management of supraglottic region of the larynx in cases of cancers with so-called

marginal locations. The studies and retrospective analysis of cases involved 129 patients of the Department of Otolaryngology of the University Hospital, Jagiellonian University Collegium Medicum. All patients in the study underwent surgical treatment in the form of either horizontal or subtotal laryngectomy for epiglottis carcinomas with supraglottic location. The patients were divided into two opposite groups with the extent of the tumor in the supraglottic level of the larynx as a criterion of allocation to either group. Retrospective studies were based on medical records of the treatment and the data subjected to statistical analysis. The evaluation of the significance of so-called marginal location of the cancer at the supraglottic level to the future condition of the patient constitutes an original approach. Author's own research were included in wider summary reports of the Department of Otolaryngology of the University Hospital. The results of more thorough analysis the records pertaining to these patients indicated worse outcomes than in surgically treated patients with cancer supraglottic locations but other than in the marginal zone. The results of the studies prompt the author to deem the fundamental canons of surgical treatment of the laryngeal carcinoma of the marginal location applied to date to be right and not in need of modifications. The primary laryngeal carcinoma in marginal locations does not show any different features of biology compared with the carcinomas of other locations in the supraglottic level of the larynx. The indications to perform extensive resection of the supraglottic level of the larynx should be broadened.

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. Arends M.J., Morris R.G., Wyllie A.H.: Apoptosis: The role of endonuclease. *Am. J. Pathol.*, 1990, 136, 593.
4. Baatenburg de Jong R.J.: *Prognosis in Head and Neck Cancer*. Taylor and Francis Group. London and New York. 2006.
5. Bailey B.J.: Glottic carcinoma, W: B.J. Bailey, H.F. Biller: *Surgery of the larynx*. W.B. Saunders Company, 1985, 257.
6. Bauer W.C., Lesinski S.G., Ogura J.H.: The significance of positive margins in hemilaryngectomy specimens. *Laryngoscope*, 1975, 85, 1.
7. Bień S., Madej J.: *Rak krtani. Zasady postępowania onkologicznego w praktyce ogólnolekarskiej*. Centrum Onkologii w Warszawie 1991.
8. Biller H.F., Barnhill F.R., Ogura J.H., Perez C.A.: Hemilaryngectomy following radiation failure. *Laryngoscope*, 1970, 80, 249.
9. Bocca E.: Supraglottic cancer. *Laryngoscope*, 1975, 85, 1318.
10. Bocca E.: Surgical management of supraglottic cancer and its lymph node metastases in a conservative perspective. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1991, 100, 261.
11. Bocca E., Calero 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.

12. Bocca E., Pignatoro O., Mosciaro O.: Supraglottic surgery of the larynx. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1968, 77, 1005.
13. Bocca E., Pignatero O., Oldini C.: Supraglottic laryngectomy: 30 years of experience. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1983, 92, 14.
14. Branderburg J.H., Rutter S.W.: Residual carcinoma of the larynx. *Laryngoscope*, 1977, 87, 224.
15. Bucci M.K. i wsp.: Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. *CA Cancer J. Clin.* 2005, 55, 117.
16. Burnstein F.D., Calcaterra T.C.: Supraglottic laryngectomy: series report and analysis of results. *Laryngoscope*, 1985, 95, 833.
17. Cachin Y.: Cancers of the head and neck: prognostic factors and criteria of response to treatment, W: *Cancer Therapy: Prognostic factors and criteria of response*. Staquet M. J., Raven Press, New York, 1975, 353.
18. Cachin Y.: Limitations of horizontal partial laryngectomy, W: *Workshop from the Centennial Conference on Laryngeal Cancer*. Alberti P.W., Bryce D.P., Appleton-Century-Crofts, New York, 1976, 358.
19. Canizo A.A.: The lymphatic networks of the larynx. *Rev. De Laryngol.*, 1982, 103, 43.
20. Carter R.L., Tanner N.S.B.: Local invasion by laryngeal carcinoma: importance of focal ossification within laryngeal cartilage. *Clin. Otolaryng.*, 1979, 4, 283.
21. Chevalier D., Piquet J.J.: Subtotal laryngectomy with cricohyoidopexy for supraglottic carcinoma: Review of 61 cases. *Am. J. Surg.*, 1994, 168, 472.
22. Chodynicky S., Gindzieńska E., Tupalska M., Hassmann E.: Charakterystyka epidemiologiczna chorych z rakiem krtani i stanami przedrakowymi. *Otolaryngol. Pol.*, 1980, 34, 4, 377.

23. Clerf L.H.: The preepiglottic space. Its relation to carcinoma of the epiglottis. Arch. Otolaryngol., 1944, 40, 177.
24. Coates H.L., DeSanto L.W., Devine K.D., Elveback L.R.: Carcinoma of the supraglottic larynx: a review of 221 cases. Arch. Otolaryngol., 1976, 102, 686.
25. Cohen J.J.: Apoptosis. Immunol. Today, 1993, 14, 126.
26. Connel P.P. i wsp.: Principles of Radiation Oncology. W: DeVita V.T.Jr i wsp.(red.): Cancer-principles and practice of oncology (wyd.7). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005, 267.
27. Cotran R.S., Kumar V., Collins T.: Robbins Patologic Basis of Disease. W.B. Saunders Company, wyd. 6, New York, 1998.
28. 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.
29. Cummings C.W., Sessions D.G., Weymuller E.A. jr., Wood P.: Malignant supraglottic tumors. W: Atlas of laryngeal surgery. The C.V. Mosby Company, St. Louis, Toronto, 1984, 263.
30. Czigner J.: Vertical subtotal laryngectomy. Laryngoscope, 1972, 82, 101.
31. Czigner J.: Modifications of supraglottic resection of the larynx. W: Functional Partial Laryngectomy: Conservation Surgery for Carcinoma of the Larynx. Wigand M.E., Steiner W., Stell P.M. Springer Verlag Berlin, 1984, 197.
32. Dayal V.S., Bahri H., Stone P.C.: Preepiglottic space. An anatomic study. Arch. Otolaryngol., 1972, 95, 130.
33. Dedo H.H.: Supraglottic laryngectomy-indications and techniques. Laryngoscope, 1968, 78, 1183.

34. DeSanto L.W., Lillie J.G., DeVine K.D.: Surgical salvage after radiation for laryngeal cancer. *Laryngoscope*, 1976, 86, 649.
35. Dixon W.J.: *BMDP statistical software*. University of California Press, Berkeley, 1992.
36. 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.
37. Ferlito A., Olofssen J., Rinaldo A.: Barrier between the supraglottis and the glottis: Myth or reality? *Ann. Rhinol. Laryngol.*, 1997, 106, 716.
38. Ferlito A., Shaha A.R., Rinaldo A.: Evolution in the Philosophy of Neck Dissection. *Acta Otolaryngol* 2001, 121, 963.
39. Fleming I., Cooper J., Henson D. et al. (eds) 1997 *AJCC Cancer Staging Manual*. Lippincott Raven, Philadelphia.
40. Fletcher G.H., Lindberg R.D., Hamberger A.: Reasons for irradiation failure in squamous cell carcinoma of the larynx. *Laryngoscope*, 1975, 85, 987.
41. Freeman R.B., Marks J.E., Ogura J.H.: Voice preservation in treatment of carcinoma of the pyriform sinus. *Laryngoscope*, 1979, 89, 1855.
42. 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.
43. Geelen C.P.L., Hordijk G.J., Ravasz L.A., Terhard C.H.J.: Degree of tumor differentiation as a prognostic factor in advanced laryngeal cancer. *Acta Oto-rhino-laryngologica Belg.*, 1995, 49, 1.
44. Gillet C.E., Barnes D.M.: Cell cycle. *J. Clin. Pathol. Mol. Pathol.* 1998, 51, 310.

45. Gluck T.: A discussion on the operative treatment of malignant diseases of the larynx. *Br. Med. J.*, 1902, 2, 1119.
46. Goepfert H., Jesse R.H., Fletcher G.H., Hamberger A.: Optimal treatment for technically resectable squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Laryngoscope*, 1975, 85, 14.
47. Gregor R.T.: The preepiglottic space revisited: is it significant? *Am. J. Otolaryngol.*, 1990, 11, 161.
48. Gregor R.T., Oei S.S., Baris G., Keus R.B., Balm A.J.M., Hilgers F.J.M.: Supraglottic laryngectomy with postoperative radiation versus primary radiation in the management of supraglottic laryngeal cancer. *Am. J. Otolaryngol.*, 1996, 17, 316.
49. Gregor R.T., Oei S.S., Hilgers F.J.M., Hart A.A.M., Balm A.J.M., Keus R.G.: Management of cervical metastases in supraglottic cancer. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1996, 105, 845.
50. Guerrier Y.: Difficult indications for partial laryngectomy. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.*, 1979, 41, 262.
51. Hansen H.S.: Supraglottic carcinoma of the aryepiglottic fold. *Laryngoscope*, 1975, 85, 1667.
52. Harmer M.H.: TNM classification of malignant tumors. UICC., Geneva 1978.
53. Herranz-Gonzalez J., Gavilan J., Martinez-Vidal J., Gavilan C.: Supraglottic laryngectomy: functional and oncologic results. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1996, 105, 18.
54. 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.
55. Inoue T., Matayoshi Y., Inoue T., Ikeda H., Teshima T., Murayama S.: Prognostic factors in telecobalt therapy for early supraglottic carcinoma. *Cancer*, 1993, 72, 57.

56. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumors, Geneva, Switzerland, 1968.
57. Iwai H., Tamura M., Yoshioka A., Okumara H., Yanagihara N.: Subtotal laryngectomy. Arch. Klin. Exp. Ohr.-Nas.-Kehlk.-Heilk., 1970, 197, 85.
58. 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.
59. Janczewski G.: Rak krtani i gardła dolnego. W: Chirurgia głowy i szyi. L. Kryst. Wyd. Lek. PZWL Warszawa, 1996, 206.
60. 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.
61. Kaplan E.L., Meier P.: Non parametric estimation from incomplete observation. J. Am. Stat. Assoc., 1958, 53, 457.
62. 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.
63. Katsantoris G.P., Friedman W.H.: Contralateral laryngoplasty for subtotal horizontal laryngectomy with vertical extension. W: Laryngeal cancer. Silver C.E., Thieme, New York, 1991, 188.
64. Kayfman J., Burke A.: The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma. ORL Clin. N. Amer., 1997, 30, 1.
65. Kirchner J.A.: One Hundred laryngeal cancers studied by serial section. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1969, 78, 689.
66. Kirchner J.A.: Pathways and pitfalls in partial laryngectomy. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1984, 93, 301.

67. Kirchner J.A.: Invasion of the framework by laryngeal cancer: surgical and radiological implications. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, 1984, 97, 392.
68. Kirchner J.A.: What have whole organ sections contributed to the treatment of the laryngeal cancer? *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1989, 98, 661.
69. Kirchner J.A.: Glottic-supraglottic barrier: Fact or fantasy? *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1997, 106, 700.
70. Kirchner J.A., Carter D.: Intralaryngeal barriers to the spread of cancer. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 1987, 103, 503.
71. Kirchner J.A., Owen J.R.: Five hundred cancers of the larynx and pyriform sinus: Results of treatment of radiation and surgery. *Laryngoscope*, 1977, 87, 1288.
72. Kirchner J.A., Som M.L.: Clinical and histological observations on supraglottic cancer. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1971, 80, 638.
73. Kleinsasser O.: Supraglottic carcinoma. W: Tumors of the larynx and hypopharynx. Kleinsasser O., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1988, 96.
74. Kleinsasser O.: Supraglottic laryngectomy. W: Tumors of the larynx and hypopharynx. Kleinsasser O., Georg Tieme Verlag, Stuttgart, New York, 1988, 183.
75. Klijanienko J., El-Naggar A.K., de Braud F., Rodriguez-Peralto J.L. et al.: Tumor Vascularisation, Mitotic Index, Histopathologic Grade and DNA Ploidy in the Assessment of 114 Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Cancer*, 1995, 75, 7, 1649.
76. 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.
77. 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.

78. Lauretano A.M., Fried M.P.: Vertical partial laryngectomy with extension (subtotal or three-quarter laryngectomy). W: Atlas of Head & Neck Surgery-Otolaryngology. Bailey B.J., Calhoun K.H., Coffey A.R., Neely J.G., Lippincott Raven Publishers Philadelphia, New York, 1996, 188.
79. Lawson W., Biller H.F.: Supraglottic cancer. W: Surgery of the larynx. Bailey B.J., Biller H.F., W.B. Saunders Company, 1985, 243.
80. Lederman M.: Radiotherapy of cancer of the larynx. J. Laryngol. Otol., 1970, 84, 867.
81. Lederman M.: Cancer of the larynx: I. Natural history in relation to treatment. Br. J. Radiol., 1971, 44, 569.
82. Lee N.K., Goepfert H., Wendt C.D.: Supraglottic laryngectomy for intermediate stage cancer: U.T.M.D. Anderson Cancer Center experience with combined therapy. Laryngoscope, 1990, 100, 831.
83. 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.
84. Leroux-Robert J.: Indications for radical surgery, partial surgery, radiotherapy and combined surgery and radiotherapy for cancer of larynx and hypopharynx. Ann. Otol., 1956, 65, 137.
85. Levendag P.C., Vikram B.: The problem of neck relapse in early stage supraglottic cancer-results of different treatment modalities for the clinically negative neck. Int. J. Radiat. Oncol. Phys., 1987, 13, 1621.
86. Lichter A.S., Lawrance T.S.: Medical progress: recent advances in radiation oncology. N. Engl. J. Med. 1995, 332, 95.

87. Lissowska J., Zatoński W.: Nowotwory krtani w Polsce na tle innych krajów Europy-hipotezy etiologiczne. *Otolaryngol. Pol.*, 1992, 46, 3, 211.
88. Lund C., Sogaard H., Elbrond O., Hjelm-Hansen M., Andersen A.: Histological grading of epidermoid carcinomas in the head abd neck. *Dan. Med. Bull.*, 1977, 24, 162.
89. Lutz C.K., Johnson J.T., Wagner R.L., Myers E.N.: Supraglottic carcinoma: Patterns of recurrence. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1990, 99, 12.
90. 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.
91. Maguire A., Dayal V.S.: Supraglottic anatomy: The pre-or the peri-epiglottic space, W: Workshop from the Centennial Conference on Laryngeal Cancer. Alberti P.W., Bryce D.P., Appleton-Century-Crofts, New York, 1976, 26.
92. Maier H., Tisch M.: Epidemiology of laryngeal cancer: results of the Heidelberg case –control study. *Acta Otolaryngol. Suppl. (Stockh.)*, 1997, 527, 160.
93. Marks J.E., Freeman R.B., Lee F., Ogura J.H.: Carcinoma of the supraglottic larynx. *Am. J. Roentgenol.*, 1979, 132, 255.
94. McDonald T.J., DeSanto L.W., Weiland L.H.: Supraglottic larynx and its pathology as studied by whole organ sections. *Laryngoscope*, 1976, 86, 635.
95. Mendenhall W.M., Parsons J.T., Mancuso A.A., Cassisi N.J., Stringer S.P., Million R.R.: Larynx. W: Principles and practice of radiation oncology. Perez C.A., Brady L.W. 2nd ed. J.B. Lippincott, Philadelphia 1992, 740.
96. 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.
97. Miodoński J.: O leczeniu raka krtani. *Pamiętnik XXII Zjazdu. Otolaryng. Pol. PZWL, Warszawa*, 1953, 26.
98. Miodoński J.: Leczenie raka krtani. Część II. *Otolaryng. Pol.*, 1954, 8, 1.

99. Miodoński J.: Leczenie raka krtani. Część III. Otolaryng. Pol., 1954, 8, 93.
100. Miodoński J.: Hemilaryngektomia rozszerzona. Doniesienie wstępne. Pol. Tyg. Lek., 1961, 16, 3.
101. Miodoński J.: Enlarged hemilaryngectomy. J. Laryngol. Otol., 1962, 76, 266.
102. Miodoński J.: Hemilaryngektomia rozszerzona. Otolaryng. Pol., 1963, 17, 9.
103. Miodoński J.: O operacjach zachowawczych ponadgłośniowego raka krtani. Otolaryng. Pol., 1958, 12, 125.
104. Miodoński J., Sekuła J., Olszewski E.: Enlarged hemilaryngectomy (subtotal laryngectomy) with immediate reconstruction for advanced cancer of the larynx. J. Laryngol. Otol., 1965, 79, 12, 1025.
105. Miodoński J., Spritzer M., Wadoń A.: Leczenie raka krtani na podstawie materiału chorych za okres od roku 1928 do roku 1939. Pol. Przegl. Otolaryng., 1939, 15.
106. Miodoński A.J., Kuś J., Olszewski E.: SEM studies on blood vessels in cancer of the larynx. Arch. Otolaryngol., 1980, 106, 321-332.
107. Modrzejewski M.: Skuteczność chirurgicznego leczenia chorych na raka krtani piętra głośni. Rozprawa habilitacyjna. Dział Wydawnictw Collegium Medicum UJ. Kraków, 1998.
108. Muntz K., Sessions D.G.: Surgery of laryngopharyngeal and subglottic cancer. W: Surgery of the larynx. Bailey B.J., Biller H.F., W.B. Saunders Company, 1985, 293.
109. Myers E., Alvi A.: Management of Carcinoma of the Supraglottic Larynx: Evolution, Current Concepts and Future Trends. Laryngoscope, 1996, 106, 559.
110. Nadol J.B. jr.: Treatment of carcinoma of the epiglottis. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1981, 90, 442.

111. 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.
112. Noudo P., Laccourreye O., Wienstein G., Hans S., Laccourreye H., Brasnu D.: Functional outcome and prognosis factors after supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidopexy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1997, 106, 291.
113. Ogura J.H.: Surgical pathology of cancer of the larynx. *Laryngoscope*, 1955, 65, 867.
114. Ogura J.H.: Supraglottic subtotal laryngectomy and radical neck dissection for carcinoma of the epiglottis. *Laryngoscope*, 1958, 68, 983.
115. Ogura J.H., Biller H.F.: Conservation surgery in cancer of the head and neck. *Otolaryngol. Clin. North. Am.*, 1969, 2, 641.
116. Ogura J.H., Biller H.F., Wette R.: Elective neck dissection for pharyngeal and laryngeal cancers. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1971, 80, 646.
117. Ogura J.H., Dedo H.H.: Glottic reconstruction following subtotal glottic-supraglottic laryngectomy. *Laryngoscope*, 1965, 75, 865.
118. Ogura J.H., Jurema A.A., Watson R.K.: Partial laryngopharyngectomy and neck dissection for pyriform sinus cancer. Conservation surgery with immediate reconstruction. *Laryngoscope*, 1960, 70, 1399.
119. Ogura J.H., Mallen R.W.: Partial laryngopharyngectomy for supraglottic and pharyngeal carcinoma. *Trans. Amer. Acad. Ophtal. Otolaryngol.*, 1965, 69, 832.
120. Ogura J.H., Mallen R.W.: Conservation surgery for cancer of the epiglottis and hypopharynx, W: *Cancer of Head and Neck*. Conley J., Butterworth, Washington D.C., 1967, 407.
121. Ogura J.H., Marks J.E., Freeman R.B.: Results of conservation surgery for cancers of the supraglottis and pyriform sinus. *Laryngoscope*, 1980, 90, 591.

122. Ogura J.H., Saltzstein S.L., Sojut H.J.: Experiences with conservation surgery in laryngeal and pharyngeal carcinoma. *Laryngoscope*, 1961, 71, 258.
123. Ogura J.H., Sessions D.G., Spector G.J.: Conservation surgery for epidermoid carcinoma of the supraglottic larynx. *Laryngoscope*, 1975, 85, 1808.
124. 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.
125. Olofsson J., Van Neostrand A.W.P.: Growth and spread of laryngeal and hypopharyngeal carcinoma with reflections on the effect of preoperative irradiation: 139 cases studied by whole organ serial sectioning. *Acta Otolaryngol. Suppl. (Stockh.)*, 1973, 308, 1.
126. 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.
127. Olszewski E.: Blood vascular system of cancer of the larynx. *Arch. Otolaryngol.*, 1976, 102, 65.
128. Olszewski E.: Wskazania do operacyjnego leczenia raka krtani na granicy częściowego i całkowitego wycięcia krtani. Praca doktorska AM, Kraków, 1965.
129. Olszewski E.: Wskazania do operacyjnego leczenia raka krtani na granicy częściowego i całkowitego wycięcia krtani. *Otolaryngol. Pol.*, 1966, 20, 101.
130. Olszewski E.: Vascularization of ossified cartilage and the spread of cancer in the larynx. *Arch. Otolaryngol.*, 1979, 102, 200.
131. Olszewski E., Sieradzki A., Popielski W., Składzień J.: Doszczętna operacja szyjna w raku przerzutowym krtani-wskazania i skuteczność. *Otolaryng. Pol.*, 1989, 43, supl., 473.
132. Osuch-Wójcikiewicz E., Moszyński B.: Rak krtani w materiale Kliniki Zespołu Nauczania Klinicznego A.M. w Warszawie w latach 1979-1980. *Otolaryngol. Pol.*, 1983, supl. 3.

133. Pawłęga J., Galeta M., Urbańska A.: Nowotwory złośliwe w województwie krakowskim 1986-87. Centrum Onkologii – Oddział w Krakowie, Kraków 1991.
134. Pearson B.W.: Laryngeal microcirculation and pathways of cancer spread. *Laryngoscope*, 1975, 85, 700.
135. Pearson B.W.: Near-total laryngectomy. W: *Atlas of Head&Neck Surgery-Otolaryngology*. Bailey B.J., Calhoun K.H., Coffey A.R., Neely J.G., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York, 1996, 196.
136. Pearson B.W., Woods R.D., Hartman D.E.: Extended hemilaryngectomy for T3 glottic carcinoma with preservation of speech and swallowing. *Laryngoscope*, 1980, 90, 1950.
137. Pillsbury H.R.C., Kirchner J.A.: Clinical vs histopathologic staging in laryngeal cancer. *Arch. Otolaryngol.*, 1979, 105, 157.
138. Pressman J.J., Simon M.B., Mondell M.C.: Anatomical studies related to dissemination of cancer of the larynx. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, 1960, 64, 628.
139. Reidenbach M.M.: Borders and topographic relationship of the paraglottic space. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 1997, 254, 193.
140. Reinfuss M., Kowalska T., Dymek P., Walasek T., Weiss M., Skołyszewski J.: Czynniki prognostyczne u chorych na niezaawansowanego raka górnego piętra krtani leczonych napromienianiem. *Otolaryng. Pol.*, 1997, 51, 143.
141. 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.
142. Robbins K.T., Davidson W., Peters L.J., Goepfert H.: Conservation surgery for T2 and T3 carcinomas of the supraglottic larynx. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1991, 117, 601.
143. 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.
144. Rouviere H.: Anatomy of the human lymphatics system. Edwards Brothers, Ann. Arbor -Michigan, 1931.
145. 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 Otology, Rhinology and Laryngology. 1998 Vol. 107, No. 12, 1038.
146. 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.
147. Seiden A.M., Mantravadi R.P., Haas R.B., Applebaum E.L.: Advanced supraglottic carcinoma: a comparative study of sequential treatment policies. Head Neck Surg., 1984, 7, 22.
148. Sekuła J.: O częściowych operacjach raka krtani w Krakowskiej Klinice Laryngologicznej. Otolaryng. Pol., 1966, 20, 23.
149. Sekuła J.: The subtotal operation in the treatment of cancers of the larynx. Laryngoscope, 1967, 77, 1996.
150. Sekuła J.: Operacje subtotalne w leczeniu raka krtani. Otolaryng. Pol. 1968, 22, 241.
151. Sekuła J.: Wyniki pooperacyjne po laryngektomii subtotalnej. Otolaryng. Pol., 1970, 24, 483.
152. Sekuła J.: Pięcioletnie obserwacje chorych po operacji subtotalnej krtani. Otolaryng. Pol., 1976, 30, 241.
153. Sekuła J.: Z doświadczeń Krakowskiej Kliniki ORL w zastosowaniu laryngektomii subtotalnej. Otolaryng. Pol., 1983, supl., 57.
154. Sekuła J., Horzela T.: Studies on cervical lymph nodes. Arch. Otolaryngol., 1971, 94, 118.

155. Semczuk B., Szymeja 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.
156. 156.Semczuk B., Klonowski S., Szymeja Z., Janczewski G., Olszewski E., Kruk-Zagajewska A.: Odległe wyniki operacyjnego leczenia chorych na raka krtani. *Otolaryngol. Pol.*, 1994, 48, 4, 319.
157. 157.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.
158. 158.Semczuk B., Sekuła J., Szymeja 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.
159. Serafini I.: Results of supraglottic horizontal laryngectomy. W: *Functional Partial Laryngectomy: Conservation Surgery for Carcinoma of the Larynx*. Wigand M.E., Steiner W., Stell P.M., Springer Verlag, Berlin, 1984.
160. Sessions D.G.: Extended partial laryngectomy. *Ann. Otol.* 1980, 89, 556.
161. Sessions D.G., Ogura J.H.: Classification of laryngeal cancer. W: *Workshop from the Centennial Conference on Laryngeal Cancer*. Alberti P.W., Bryce D.B., Appleton-Century-Crofts, New York, 1976, 83.
162. Sessions D.G.: Surgical pathology of cancer of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*, 1976, 86, 814.
163. Shah J.P.: Cervical lymph node metastases-diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Oncology*, 1990, 4, 61.

164. 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.
165. Shah J.P.: Patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am. J. Surg.*, 1990, 160, 405.
166. Shah J.P., Tellefsen H.R.: Epidermoid carcinoma of the supraglottic larynx. Role of neck dissection in initial surgical treatment. *Am. J. Surg.*, 1974, 128, 494.
167. Shaw H.J.: A view of partial laryngectomy in the treatment of laryngeal cancer. *J. Laryngol. Otol.*, 1987, 101, 143.
168. Shaw H.J.: Role of partial laryngectomy after irradiation in the treatment of laryngeal cancer: a view from the United Kingdom. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1991, 100, 268.
169. Shimm D.S., Coulthard S.W.: Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Am. J. Clin. Oncol.*, 1989, 12, 17.
170. Sieradzki A.: Kliniczna ocena układu chłonnego szyi w przebiegu raka krtani. *Otolaryng. Pol.*, 1983, 37, 392.
171. Sieradzki A., Olszewski E., Michalak J.: Zachowawcza operacja szyjna w nadgłośniowym raku krtani. *Otolaryng. Pol.*, 1989, 43, supl. 471.
172. Siirala U., Lauerma S.: Current problems of laryngeal cancer. II. *Acta. Otolaryngol.*, 1966, supp. 224, 473.
173. Siirala U., Paavolainen M.: The problem of advanced supraglottic carcinoma. *Laryngoscope*, 1975, 85, 1633.
174. Silver C.E.: Conservation surgery for supraglottic carcinoma. W: *Surgery for Cancer of the Larynx and Related Structures*. Silver C.E., Churchill Livingstone. New York, Edinburgh, London and Melbourne, 1981, 123.

175. Skarżyńska B., Kukwa A., Skarżyński H.: Topography of the lymphatic network of the laryngeal mucosa. *Folia Morfol.*, Warszawa, 1985, 44, 39.
176. Skarżyński H., Kukwa A., Skarżyńska B.: Odrębności układu chłonnego nadgłośni w normie i w raku krtani. *Otolaryng. Pol.*, 1985, 39, 446.
177. Skarżyński H., Kukwa A., Skarżyńska B., Józwick I., Pagacz I.: Występowanie przerzutów przeciwnostronnych raka krtani do węzłów chłonnych w zależności od pierwotnej lokalizacji. *Otolaryng. Pol.*, 1987, supl. 251.
178. Skarżyński H., Osuch-Wójcikiewicz E., Ligęziński R., Zawadowski J.: Czynniki prognostyczne w przypadkach przerzutów raka krtani i gardła dolnego do węzłów chłonnych szyi. *Otolaryngol. Pol.*, 1993, 47, 217-220.
179. Składzień J., Olszewski E.: Rozwój chirurgicznego leczenia raka krtani. *Otolaryngol. Pol.*, 1995, XLIX, 1.
180. Skołyśzewski J., Reinfuss M., Kowalska M.: Wyniki leczenia napromienianiem raka krtani. *Otolaryngol. Pol.*, 1986, supl., 188.
181. Snow G.B., Annyas A.A., von Slooten E.A., Bartelnik H., Hart A.A.M.: Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin. Otolaryngol.* 1982, 7, 185.
182. Sobin L.H., Wittekind C.H., (eds). III CC TNM Classification of Malignant Tumors, 5th edition. Wiley-Liss, New York, 1997.
183. Som M.L.: Surgical treatment of carcinoma of the epiglottis by lateral pharyngotomy. *Trans. Am. Acad. Ophth. Otol.*, 1959, 63, 28.
184. Som M.L.: Conservative surgery for carcinoma of the supraglottis. *J. Laryngol. Otol.*, 1970, 84, 655.
185. Spector J.G., Sessions D.G., Emami B., Simpson J., Haughey B., Fredrickson J.M.: Squamous Cell Carcinomas of the Aryepiglottic Fold: Therapeutic Results and Long-term Follow-up. *Laryngoscope*, 1995, 105, 734.

186. Stefanowa-Urbaniak A., Niezabitowski A.: Histokliniczne czynniki rokownicze u chorych na raka płaskonabłonkowego górnych dróg oddechowych. *Otolaryngol. Pol.*, 1991, 65, 25.
187. Stręk P.: Optymalizacja zastosowania operacji częściowego usunięcia krtani z powodu raka o pierwotnej lokalizacji w piętrze nadgłośniowym. *Rozprawa habilitacyjna*. Kraków, 1998, 1, 7.
188. Stręk P. i wsp.: Rozwój koncepcji zastosowania operacji częściowego usunięcia krtani z powodu raka o pierwotnej lokalizacji w piętrze nadgłośniowym. *Otolaryngol. Pol.*, 2000, 54, 1, 79.
189. Stręk P., Olszewski E., Reroń E.: Ossification of the thyroid cartilage and spread of laryngeal cancer. *Ceejohns*, 1996, 4, 344.
190. Suarez C., Rodrigo J.P., Llorente J.L., Martinez J.A.: Supraglottic laryngectomy with or without postoperative radiotherapy in supraglottic carcinomas. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1996, 104, 358.
191. Szyfter W., Szmeja 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, 241.
192. Tomik J.: Skuteczność operacyjnego leczenia chorych na raka krtani w zależności od przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. *Praca doktorska*. CMUJ, Kraków, 1996.
193. 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.
194. 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.

195. Tyczyński J.E., Wojciechowska U., Didkowska J. i wsp.: Atlas umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1991-1995. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Warszawa, 1997.
196. Vermund H., Boysen M., Evensen J.F., Jacobson A-B., Natvig K., Tausjo J., Wiley A.L., Winther F.: Survival of Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Supraglottic Larynx. *Acta Oncologica* Vol. 38, No. 7, 1999, 961.
197. 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.
198. Zatoński W., Gadomska H., Abramczuk A.: Nowotwory złośliwe krtani. Analiza epidemiologiczna. *Otolaryngol. Pol.*, 1983, 37, 4, 413.
199. Zatoński W., Tyczyński J., Didkowska J.: Nowotwory złośliwe krtani w Polsce w latach 1963-1989. *Otolaryngol. Pol.*, 1992, 46, 3, 203.
200. Zatoński W., Tyczyński J.: Epidemiologia nowotworów złośliwych w Polsce w piętnastoleciu 1980-1994. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Warszawa 1997.
201. Ziętek E., Siczka 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.