

Praca na stopień doktora nauk medycznych przeprowadzona w
Katedrze Otolaryngologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz

Łukasz Plichta

Rak krtaniowej części gardła – wyniki leczenia i analiza czynników
prognostycznych

Promotor: prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz

Gdańsk 2014

*Składam podziękowania
Panu Profesorowi Czesławowi Stankiewiczowi
za pomoc przy realizacji pracy,
Moim Koleżankom i Kolegom za cenne wskazówki
Mojej Partnerce Ani oraz córce Lenie, że są ze mną*

Spis treści

1. Wstęp
 - 1.1 Słowo wstępne
 - 1.2 Rys historyczny metod leczenia raka krtaniowej części gardła
 - 1.3 Aktualne metody leczenia i czynniki prognostyczne
 - 1.4 Przegląd aktualnych metod rekonstrukcyjnych gardła i przełyku po usunięciu raka krtaniowej części gardła
 - 1.5 Klasyfikacja TNM raka krtaniowej części gardła
 - 1.6 Drugi nowotwór pierwotny
2. Cele pracy
3. Materiał i metody
4. Wyniki
 - 4.1 Dane epidemiologiczne i kliniczne
 - 4.2 Sposoby leczenia
 - 4.3 Wyniki leczenia
 - 4.4 Niepowodzenia leczenia
5. Omówienie
 - 5.1 Dane epidemiologiczne i kliniczne
 - 5.2 Sposoby leczenia
 - 5.3 Wyniki leczenia oraz czynniki prognostyczne
 - 5.4 Niepowodzenia leczenia
6. Trudności i wątpliwości związane z analizą przypadków raka krtaniowej części gardła.
7. Wnioski
8. Streszczenie
9. Streszczenie w języku angielskim
10. Piśmiennictwo

Wstęp

Planując leczenie raka krtaniowej części gardła, lekarz musi zmierzyć się z wieloma trudnościami. Pacjent z tą chorobą zgłasza się zwykle w znacznym stopniu zaawansowania a jego stan ogólny jest zły ze względu na choroby współistniejące, nałogi oraz postępujący proces kancerogenezy. Uwarunkowania anatomiczne krtaniowej części gardła, czyli otoczenie tkankami miękkimi bez fizycznej bariery dla rozprzestrzeniania się choroby oraz bogate unaczynienie limfatyczne powodują, że rak tej okolicy zalicza się do najbardziej agresywnie postępujących i najgorzej rokujących [1, 2]. Problemem terapii raka krtaniowej części gardła jest jego szerzenie się podśluzówkowe, co utrudnia ocenę kliniczną rozległości guza, i warunkuje wczesne występowanie przerzutów nie tylko do okolicznych węzłów chłonnych, ale również okołotchawiczych i śródpiersiowych oraz przerzutów odległych [3]. Pacjenci z rakiem krtaniowej części gardła to zwykle nałogowi palacze oraz często alkoholicy z niską świadomością prozdrowotną [4]. Uważa się, że mimo usunięcia ogniska w gardle i przerzutów do węzłów chłonnych u 4 do 6 % pacjentów rocznie wystąpi drugi nowotwór złośliwy [5]. Rak krtaniowej części gardła jest rzadko występującym nowotworem. Stanowi około 7% wszystkich nowotworów górnych dróg oddechowych i górnego odcinka drogi pokarmowej [6]. W 2010 roku zarejestrowano w Polsce 393 nowe przypadki zachorowań na raka krtaniowej części gardła [7]. Tym trudniejsze jest leczenie tej jednostki chorobowej, biorąc pod uwagę fakt, że w niektórych przypadkach niezbędnym jest zastosowanie jednej z metod rekonstrukcyjnych celem zachowania ciągłości przewodu pokarmowego. Należy również pamiętać o znacznym okaleczeniu pacjenta związanym z utratą niektórych funkcji społecznych, o jego rehabilitacji i regularnych badaniach kontrolnych.

1.2. Rys historyczny metod leczenia raka krtaniowej części gardła

Historia leczenia chirurgicznego nowotworów złośliwych raka krtaniowej części gardła sięga czasów Teodora Billrotha, pianisty, wiolonczelisty, kompozytora i krytyka muzycznego, przyjaciela Brahmsa [8]. W Wiedniu w 1870 r., kiedy wiedeńska szkoła chirurgii święciła swoje największe triumfy, Billroth rozpoczął badania nad możliwością resekcji sztywnego odcinka przełyku u psów [9]. Trzy lata później, 31 grudnia 1873 r., przeprowadził pionierski zabieg usunięcia krtani z powodu nowotworu złośliwego [10]. Vincenz Czerny, który asystował Billrothowi przy jego pierwszej laryngektomii, przeprowadził w 1877 r. podobny zabieg z częściowym usunięciem gardła. Zabieg powikłany był zwężeniem przełyku tuż poniżej granicy z gardłem, przez co pacjent wymagał karmienia przez ezofagostomię. Przeżył w ten sposób 12 miesięcy [11]. Dwa lata później Billroth usunął zaawansowany nowotwór krtaniowej części gardła razem z krtanią i tarczycą, pozostawiając w ranie dren, który zastępował usunięty fragment drogi pokarmowej. Po 4 tygodniach od operacji rana „sprawiała wrażenie” jakby proces nabłonkowania przebiegał w kierunku wytworzenia się nowego przełyku. Dren do nowego przełyku był zakładany codziennie dla utrzymania jego światła, jednak po 2 tygodniach przedostał się do śródpiersia a pacjent zmarł po 3 dniach w wyniku zapalenia śródpiersia [12]. Znaczącego postępu w dziedzinie rekonstrukcji gardła po usunięciu nowotworu dokonał w 1886 r. Jan Mikulicz-Radecki, uczeń Billrotha, również utalentowany muzycznie. Z powodu braku poparcia ojca, który wymarzył sobie dla syna karierę prawnika, Mikulicz jako młody człowiek musiał dodatkowo pracować. By zarobić na utrzymanie, dawał lekcje gry na pianinie przed zajęciami na uniwersytecie medycznym [13]. Jako profesor chirurgii na uniwersytecie w Krakowie zrekonstruował ubytek gardła i przełyku po usunięciu nowotworu okolicznymi płatami skórnymi a pacjent przeżył 11

miesiące po zabiegu [14]. Karl Garre ze Szwajcarii wykonał 3 udane resekcje krtani i gardła z jego rekonstrukcją w 1898 roku, dwie przy użyciu metody zaproponowanej przez Mikulicza-Radeckiego, jedną przy użyciu niezmięnionej nowotworowo błony śluzowej krtani jako uszypułowanego przeszczepu tworzącego nowy przełyk [15]. Na początku dwudziestego wieku w Wielkiej Brytanii również podjęto pionierskie próby leczenia nowotworów krtaniowej części gardła. W 1909 r. Evans (Szpital Westminster w Londynie) usunął krtani u 63-letniej pacjentki. Proksymalny odcinek przełyku został wyprowadzony jako ezofagostomia na szyję, który przed każdym posiłkiem był łączony z gastrostomią przez gumową rurkę. Pacjentka przeżyła w ten sposób 25 lat [16]. Sir William Arbuthnot Lane (Guy's Hospital) usunął z sukcesem w 1911 r. raka szyjnej części przełyku z tylną częścią krtani, przywracając ciągłość przełyku przy pomocy płatów skórnych [17]. Natomiast Logan Turner z Edynburga usunął w 1920 r. nowotwór okolicy zapierściennej oraz tylnej ściany gardła dolnego, tym samym pozostawiając większą część krtani. Pacjent był następnie karmiony przez gumowy dren wprowadzony do ezofagostomii [18]. W 1932 r. Wilfred Trotter zaprezentował 8 przypadków guzów krtaniowej części gardła. Pacjenci byli leczeni z powodzeniem operacyjnie z dojścia przez jamę ustną lub boczną faryngotomię, z rekonstrukcją ubytku gardła płatami skórnymi i operacją gruczołów (wówczas tak nazywano węzły chłonne) jednocześnie bądź po pewnym czasie. Trotter zalecał resekcję guza gardła we wszystkich przypadkach, kiedy ruchomość fałdów głosowych była zachowana, bez względu na powagę ogólnego obrazu choroby [19].

Niewiele pionierskich prób leczenia raka krtaniowej części gardła dokonano do czasów Harolda Wookey'a, który w 1942 r. zaprezentował 4 pacjentów leczonych z sukcesem faryngolaryngektomią z przywróceniem ciągłości przełyku przy użyciu płatów skórnych. Opisał metodę dwuetapowej rekonstrukcji: w pierwszym etapie po usunięciu krtani i gardła wszywano skórny płat szyjny w linii cięcia po usuniętym proksymalnym fragmencie

przełyku, tym samym pozostawiając ezofagostomię, w drugim etapie po 6-8 tygodniach płat skórny rolowano w nowy przełyk naskórkiem do wewnątrz, zamykając ubytek skóry kolejnym płatem skórnym z szyi [20, 21]. W 1954 r. Ronald W. Raven z Londynu przedstawił 23 pacjentów leczonych podobną metodą, z których 8 przeżyło od 9 do 51 miesięcy [22]. W latach sześćdziesiątych XX wieku Bakamjian opisał nową metodę rekonstrukcji przełyku płatem skórnym naramiennie-piersiowym, którego zastosowanie było dużym osiągnięciem tamtych czasów i pozostało standardem do momentu zastosowania innych płatów skórno-mięśniowych [23, 24]. Pionierskie metody leczenia raka krtaniowej części gardła ewoluowały również w kierunku usuwania gardła z pozostawieniem krtani. Opierając się na doświadczeniach Trottera, Henry B. Orton w 1930 roku opisał nową technikę, którą nazwał przezgnykową faryngotomią do usuwania guzów nagłośni, fałdu nalewkowo-nagłośniowego, zachyłka gruszkowatego i bocznej ściany gardła [25, 26]. Następnie Justo M. Alonso z Urugwaju (1947 r.), twórca operacji częściowych krtani znanych jako laryngektomie nadgłośniowe oraz pionowe częściowe, przedstawił przypadki leczenia w ten sposób raka krtaniowej części gardła [27, 28]. Ogura był wielkim zwolennikiem chirurgii zachowującej funkcje krtani. W 1960 r. przedstawił serię 13 pacjentów, których poddał częściowej laryngektomii z częściową resekcją gardła z powodu nowotworu zachyłka gruszkowatego. Metodę proponował stosować do zmian fałdu nalewkowo-nagłośniowego, przyśrodkowej, przedniej i bocznej ściany zachyłka gruszkowatego od fałdu gardłowo-nagłośniowego do dna zachyłka. Nie zalecał tej metody dla usuwania zmian naciekających boczną lub tylną powierzchnię chrząstki pierścieniowej. Ustalił trzy kryteria kwalifikacji przypadków dla chirurgii zachowawczej: fałd głosowy oraz nalewki muszą być ruchome oraz wolne od nowotworu, dno zachyłka gruszkowatego oraz chrząstka tarczowata nie mogą być naciezione przez nowotwór [29]. W 1956 r. Max L. Som zaproponował częściową resekcję gardła i krtani dla wczesnego raka okolicy zapierściennej.

Opierając się na założeniu, że przednia część krtani jest często wolna od nowotworu, stworzył metodę rekonstrukcji, wykorzystując jako autoprzeszczep część krtani i tchawicy. Tym sposobem mógł szeroko usunąć guz łącznie z całym obwodem okolicy zapierściennej z tylną częścią krtani i górną tchawicy. Następnie wykonywał tracheostomię, a chrząstki tchawicy były wykorzystywane do odtworzenia przedniej części przełyku. Tylne gardło było rekonstruowane przy użyciu średniej grubości przeszczepem skórnym spoczywającym na powięzi przedkręgowej a przyszywanym bocznie do autoprzeszczepu. Procedura nie mogła być wykonywana po radioterapii z powodu popromiennego uszkodzenia chrząstek tchawicy. Ograniczała się również do zmian wczesnych, bez zajęcia wnętrza krtani lub tchawicy do drugiej chrząstki [30]. W 1974 r. Som zaprezentował 23 przypadki częściowych faryngolaryngektomii oraz rekonstrukcji autoprzeszczepem, 6 pacjentów pozostało bez wznowy po zabiegu. Brak sukcesu w leczeniu Som przypisywał przerzutom do węzłów chłonnych, zwłaszcza przytchawiczych oraz głębokich szyjnych [31]. W 1980 r. Pearson opisał metodę prawiecałkowitej laryngektomii w przypadkach guzów głośni o zaawansowaniu T3, w której przeciwna do nacieku strona krtani została użyta do wytworzenia nowej głośni. Ta metoda została z powodzeniem zaadaptowana do wybranych przypadków raka zachyłka gruszkowatego [32].

1.3. Aktualne metody leczenia i czynniki prognostyczne

Podstawową informacją przed przystąpieniem do leczenia pacjenta z nowotworem gardła jest wynik badania histologicznego materiału pobranego z guza w trakcie hypofaryngoskopii. Dodatkowo, wykonuje się tomografię komputerową szyi, USG szyi, prześwietlenie klatki piersiowej (2 projekcje) lub badanie TK klatki piersiowej, jeśli mamy do czynienia z przerzutami do węzłów chłonnych poziomów III i IV szyi [33, 34].

Sposób leczenia raka krtaniowej części gardła jest ściśle związany ze stopniem zaawansowania nowotworu a także z doświadczeniem danego ośrodka. Nie bez znaczenia jest również stan ogólny chorego, jak również choroby współistniejące. Według najnowszego kompendium pod redakcją Krzakowskiego, Warzochy i wsp. zawierającego zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych rutynowym postępowaniem w przypadku zaawansowania T1-T2N0 jest radioterapia a przy dużej masie guza w zaawansowaniu T2 radioterapia z jednoczasową chemioterapią. W przypadkach zaawansowania T3-T4aN0 stosuje się leczenie chirurgiczne (usunięcie krtani i gardła) z uzupełniającą radio- lub chemioradioterapią w zależności od wyniku badania histologicznego lub pierwotną chemioradioterapię jako leczenie oszczędzające narząd, pod warunkiem braku nacieku chrząstki tarczowatej lub pierścieniowatej i braku duszności. Zaawansowanie T1-T4a N1-3 wymaga leczenia chirurgicznego z radykalnym usunięciem węzłów chłonnych oraz uzupełniającą radio- lub chemioradioterapią, ewentualnie chemioradioterapią, jeżeli nie stwierdza się naciekania chrząstki pierścieniowatej i tarczowatej. Przypadki T4b i/lub N3 lub pacjenci z przerzutami odległymi kwalifikują się do leczenia paliatywnego (radioterapia lub chemioterapia) [33].

Rak krtaniowej części gardła jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Najważniejszym czynnikiem prognostycznym w tej jednostce chorobowej pozostaje stopień zaawansowania, a zwłaszcza przerzuty do węzłów chłonnych. Z innych czynników, które mogą mieć wpływ na przeżycie, bierze się pod uwagę lokalizację w krtaniowej części gardła, budowę histologiczną guza, margines chirurgiczny, naciek tarczycy lub chrząstki (tarczowatej, pierścieniowatej), naciek torebki węzła chłonnego [3, 35]. Wpływ czynników molekularnych na przeżycie pozostaje w fazie badań klinicznych [36, 37].

1.4. Przegląd aktualnych metod rekonstrukcyjnych gardła i przełyku po usunięciu raka krtaniowej części gardła.

Ważnym osiągnięciem chirurgii regionu głowy i szyi było zastosowanie metod rekonstrukcyjnych. Techniki te pozwoliły na przeprowadzenie zabiegów wcześniej trudnych do wykonania przy możliwej do zaakceptowania liczbie powikłań oraz umożliwiły poprawę wyników leczenia w odniesieniu do miejscowej kontroli oraz zachowania funkcji. Do pożądanych cech metody rekonstrukcyjnej gardła należy zaliczyć: przywrócenie ciągłości przewodu pokarmowego, możliwie najniższa liczba powikłań oraz śmiertelność okołoperacyjna, niskie ryzyko dystalnej stenozы zespolenia, możliwość wykonania przetoki dla mowy zastępczej, jednoetapowość procedury oraz krótki pobyt w szpitalu.

Od momentu zastosowania po raz pierwszy przez Ariyana (1979 r.) płata skórno-mięśniowego z mięśnia piersiowego większego jest to podstawowa metoda rekonstrukcyjna w chirurgii regionu głowy i szyi [38]. Stosuje się ją w przypadku niecałkowitego okrężnego ubytku gardła. Wskazuje się na konieczność zachowania co najmniej 1,5 cm niezmięnionej błony śluzowej. W związku z bardzo dobrym unaczynieniem płata, a więc jego dobrą żywotnością, z powodzeniem można stosować go po radioterapii. Podczas jego wykorzystywania problemem jest znaczna ilość tkanki przeprowadzonej pod skórą oraz trudność w pobraniu go u kobiet [39-43]. Po raz pierwszy zastosowana przez Onga i Lee (1960 r.) transpozycja żołądka jest ostateczną formą rekonstrukcji przewodu pokarmowego [44]. Głównym wskazaniem do użycia tej techniki po faryngolaryngektomii jest rak okolicy zapierściennej części krtaniowej gardła oraz przełyku. Przy użyciu tej metody należy liczyć się jednak z dużą śmiertelnością okołoperacyjną, sięgającą 10 – 20%, z długim pobytem w szpitalu, częstszym krwawieniem z rany, rozejściem się zespolenia i przetoką (w ponad 30% przypadków) oraz wczesnym zespołem poposiłkowym. Możliwość wytworzenia mowy

zastępczej jest znacznie ograniczona [45]. Kolejnym materiałem używanym do rekonstrukcji gardła i przełyku jest segment jelita cienkiego. Metoda została opisana po raz pierwszy przez Seidenberga w 1958 r. [46, 47]. Jej zaletą jest relatywna łatwość pobrania (większość ośrodków posiada wystarczające doświadczenie) oraz umiarkowany odsetek miejscowych powikłań, relatywnie dowolna długość i pewność zastosowania. Do minusów należy zaliczyć problemy z połykaniem oraz, w związku z utrzymującym się mimo transpozycji wytwarzaniem gruczołowym, ograniczoną możliwością tworzenia mowy zastępczej [48-50]. Jednym z płatów, nadających się zwłaszcza do rekonstrukcji gardła po radioterapii i następowej ratującej laryngektomii, jest fragment *antrum* żołądka z fragmentem sieci większej (1961r., Hiebert i Cummings) [51]. Warunkiem wykorzystania tego płata jest dobry stan ogólny pacjenta. Jego zalety to stosunkowo mała liczba powikłań, możliwa duża średnica, zachowana perystaltyka oraz możliwość wytworzenia mowy zastępczej. Minusy to miejsce pobrania – jama brzuszna oraz zachowane wydzielanie gruczołowe [52]. Często używanym materiałem w chirurgii rekonstrukcyjnej głowy i szyi jest tzw. płat chiński, czyli płat skórno-powięziowy oparty o tętnicę promieniową opisany po raz pierwszy przez Yanga w 1981 roku. W przypadku zastosowania go do odtworzenia gardła i przełyku można liczyć na niewielką liczbę powikłań w miejscu pobrania, pewność zastosowania i łatwość zrolowania. Do minusów należą: stosunkowo duża liczba zwężeń, przetok oraz brak perystaltyki. Aby zapobiec zwężeniom stosuje się plastikę Z w dystalnym połączeniu skórno-przełykowym oraz stent, co redukuje liczbę zwężeń z 33% nawet do 10% [53-57]. Rzadziej wykorzystywaną odmianą płata chińskiego jest płat skórno-powięziowy połączony z tętnicą łokciową dający mniejsze ryzyko niedokrwienia ręki a także cieńszą skórę pozbawioną włosów (Lovie 1984) [58, 59]. Wolny płat biodrowy, zaproponowany w 1984 r. przez Songa, wydaje się być najlepszym wyborem w rekonstrukcji gardła i przełyku z uwagi na wyjątkowe cechy powięzi szerokiej uda [60]. Jego zaletą jest

również potencjalnie bardzo duża powierzchnia (nawet do 20 x 40 cm). Istotnym problemem podczas pobierania materiału jest zmienna anatomia okolicy uda [61-64].

Duża różnorodność materiałów i brak jednoznacznych schematów postępowania wskazuje na znaczne trudności podczas rekonstrukcji gardła. Nieustannie prowadzone są próby zmierzające do polepszenia wyników w odniesieniu do zachowania funkcji i zmniejszenia odsetka powikłań, jak również do zoptymalizowania samej procedury zabiegowej. Z innych materiałów stosowanych do rekonstrukcji gardła należy wymienić fragment jelita grubego (Goligher 1954r.) czy fragment jelita grubego z zastawką krętniczo-kątniczą (Grage 1978r.) pozwalający na odtworzenie ciągłości drogi pokarmowej a także na wytwarzanie głosu przełykowego [65-67]. Jednak powstały w ten sposób głos jest bardzo niski i chrapliwy, co może być trudne do zaakceptowania przez część pacjentów [68-70]. Podjęto próby zastosowania płata z mięśnia prostego brzucha do odtworzenia gardła, zwłaszcza w przypadku znacznego ubytku tkanek miękkich szyi [71]. Alternatywą przydatną u kobiet, u których stwierdza się problem z pobraniem płata skórno-mięśniowego z mięśnia piersiowego większego, jest mięsień najszerszy grzbietu [72]. Do rekonstrukcji niewielkich ubytków gardła i przełyku stosowano również tkanki z najbliższej okolicy gardła, takie jak mięsień mostkowo-obojęczykowo-sutkowy, płat tarczycy, fragment nasady języka czy nagłośnia [73]. Jednak skuteczność i bezpieczeństwo onkologiczne tych materiałów są kwestionowane ze względu na możliwość szerzenia się nowotworu do tych tkanek, zwłaszcza w przypadku przerzutów nowotworu do węzłów chłonnych oraz na zmienne ich unaczynienie, co może doprowadzać do ich martwicy, szczególnie po radioterapii tej okolicy [74-76].

Częściowe operacje krtani i gardła z powodu raka mogą powodować istotne problemy z oddychaniem, zachłystywaniem się i połykaniem. Aby zachować funkcjonującą krtani po usunięciu guza podjęto próby zastosowania odpowiednich metod rekonstrukcyjnych. Do tego celu Schwager i wsp.

zastosowali wolny płat z przedramienia do zrekonstruowania nagłośni u 22 pacjentów z dobrym skutkiem [77]. Według niektórych autorów, można wykorzystać niezajętą przez nowotwór połowę krtani czy resztę krtani i część tchawicy do rekonstrukcji gardła przy zachowaniu odpowiedniego bezpieczeństwa onkologicznego. Warunkiem podstawowym jest ograniczenie nowotworu tylko do jednej strony gardła [78, 79]. Różnorodność wolnych płatów skórnych, skórno-powięziowych, skórno-mięśniowych i mięśniowych wykorzystywanych do rekonstrukcji gardła i innych regionów głowy i szyi po rozległych operacjach onkologicznych przedstawia tabela I [80].

Tabela I. Rodzaje płatów wykorzystywanych do rekonstrukcji ubytków po operacjach onkologicznych w regionie głowy i szyi

Płaty skórne i skórno-powięziowe	Płaty mięśniowe i skórno-mięśniowe
- czołowy i ze skóry owłosionej głowy	- m. najszerszy grzbietu
- naramiennie-piersiowy	- m. zębaty przedni
- piersiowy boczny	- m. prosty uda
- łopatkowy	- m. prosty brzucha
- naramienny	- m. piersiowy większy
- z przedramienia	- m. piersiowy mniejszy
- boczny ramienia	- m. napinacz szeroki powięzi
- boczny uda	- m. smukły
- pachwinowy	

1.5. Klasyfikacja TNM raka krtaniowej części gardła

Pierwsza propozycja systemu mająca na celu sklasyfikowanie pacjentów o podobnym stopniu zaawansowania nowotworu złośliwego oparta o cechy T (guz), N (węzły chłonne) i M (przerzuty odległe) została zaproponowana przez Międzynarodową Unię Walki z Rakiem (UICC - *Union*

Internationale Contre le Cancer) w 1958 r. [81]. Pierwsze wydanie dotyczyło raka gruczołu piersiowego, szyjki macicy oraz krtani, natomiast między 1960 a 1968 r. poszerzono klasyfikację o kolejne nowotwory, w tym o raka jamy ustnej oraz gardła (1962 r.) [82]. Chociaż był to duży postęp, to propozycja UICC spotkała się z krytyką z powodu między innymi różnego stopniowania T w odniesieniu do raka krtani, które obejmowało 4 stopnie i do raka gardła – 3. W wyniku takiej kwalifikacji stopień zaawansowania T3 raka krtani w porównaniu do T3 raka gardła opisywał nowotwór o całkowicie innym obrazie. Kryteria kwalifikacji stopnia zaawansowania z roku 1968 dla guza i węzłów chłonnych przedstawiono w tabeli II [83]. Różnica pomiędzy dwiema propozycjami dotyczy ruchomości węzłów chłonnych. Średnica węzłów nie została uwzględniona.

Tabela II. System TNM: UICC 1968

T1- guz ograniczony do organu, z którego się wywodzi o relatywnie małej wielkości
T2 – guz ograniczony do narządu, z którego się wywodzi o relatywnie dużej wielkości lub w stopniu ograniczonym przekracza ten organ
T3 – guz nacieka okoliczne tkanki w stopniu znacznym
N0 – węzły chłonne niemacalne
N1 – węzły chłonne przesuwalne względem podłoża po jednej stronie
N2 – węzły chłonne przesuwalne względem podłoża wyczuwalne po przeciwnej stronie do nowotworu lub obustronnie
N3 – węzły chłonne nieruchome względem podłoża

UICC nie była jedyną organizacją pracującą nad klasyfikacją zaawansowania nowotworów złośliwych. Komitet dla Studiów Radioterapii (CRTS – *Committee for Radiation Therapy Studies*) oraz Amerykański Komitet do Walki z Rakiem (*American Joint Committee for Clinical Staging and End Result Reporting*, później przemianowane na *American Joint*

Committee on Cancer) zaprezentowały również swoje systemy oceny zaawansowania nowotworu. Znaczącego postępu dokonał Amerykański Komitet, który oparł się na analizie wyników leczenia w odniesieniu do czynników klinicznych, w przeciwieństwie do UICC oraz CRTS, które stworzyły systemy zbudowane na osobistych doświadczeniach, opiniach oraz wrażeniach związanych z leczeniem raka [83].

Prace nad udoskonaleniem systemu klasyfikacji zaawansowania nowotworów złośliwych były kontynuowane. W 1974 oraz 1978 UICC zaprezentowało drugą i trzecią wersję systemu, uaktualnioną w 1982 roku [84]. Stopnie zaawansowania miejscowego oraz regionalnego oraz zaawansowanie choroby nowotworowej przedstawiają tabele III, IV i V.

Tabela III. Zaawansowanie narządowe: UICC 1978

T1 - nowotwór ograniczony do krtaniowej części gardła
T2 - nowotwór nacieka przylegające struktury bez unieruchomienia struny głosowej
T3 - nowotwór nacieka przylegające struktury i unieruchamia strunę głosową
T4 – masywny nowotwór nacieka kości lub tkanki miękkie szyi

Tabela IV. Zaawansowanie regionalne: UICC 1978

N0 – klinicznie nie stwierdza się węzłów chłonnych
N1 – pojedynczy węzeł chłonny o średnicy do 3 cm po stronie nowotworu
N2a – pojedynczy węzeł chłonny o średnicy 3 - 6 cm po stronie nowotworu
N2b – kilka węzłów chłonnych o średnicy 3 - 6 cm po stronie nowotworu
N3a – węzeł/węzły chłonne o średnicy powyżej 6 cm po stronie nowotworu
N3b – węzły chłonne stwierdza się obustronnie
N3c – węzeł/węzły chłonne po stronie przeciwnej do nowotworu

Tabela V. Stopnie zaawansowania choroby nowotworowej: UICC 1978

I – T1N0

II – T2N0

III – T3N0, T1N1, T2N1, T3N1

IV – T4N0, T4N1, każde T, N2 lub N3, M0

Każde T, każde N, M1

W dążeniu do ujednolicenia i upowszechnienia systemu zaawansowania nowotworów złośliwych UICC oraz AJCC w 1987 r. opublikowały wspólną wersję systemu TNM [85, 86]. W odniesieniu do raka krtaniowej części gardła zmieniono kwalifikację T4, która od tej pory miała obejmować nowotwory naciekające chrząstkę zamiast kości lub tkanki miękkie szyi. Stopnie zaawansowania regionalnego przedstawia tabela VI.

Tabela VI. Zaawansowanie regionalne: UICC/AJCC 1987

N0 – nie stwierdza się klinicznie powiększonych węzłów chłonnych

N1 – pojedynczy węzeł chłonny o średnicy do 3 cm po stronie nowotworu

N2a – pojedynczy węzeł chłonny o średnicy od 3 do 6 cm po stronie nowotworu

N2b – kilka węzłów chłonnych o średnicy od 3 do 6 cm po stronie nowotworu

N2c – węzeł/węzły chłonne po stronie przeciwnej do nowotworu lub obustronnie o średnicy do 6 cm

N3 – węzły chłonne o średnicy większej niż 6 cm

Klasyfikacja UICC z roku 1997 wprowadza do określenia stopni zaawansowania średnicę nowotworu oraz dzieli IV stopień na podgrupy. Zaawansowanie regionalne pozostaje niezmiennione [87, 88].

Tabela VII. Zaawansowanie narządowe: UICC/AJCC 1997

T1 – guz ograniczony do jednej okolicy krtaniowej części gardła lub do 2 cm średnicy w najszerszym miejscu
T2 – guz nacieka więcej niż jedną okolicę krtaniowej części gardła lub mierzy więcej niż 2 cm i mniej niż 4 cm średnicy bez unieruchomienia krtani
T3 – guz unieruchamia krtani lub mierzy więcej niż 4 cm
T4 – guz nacieka chrząstkę lub tkanki miękkie szyi

Tabela VIII. IV stopień zaawansowania UICC/AJCC 1997

IVA T4 N0–1 M0, każde T N2 M0
IVB każde T N3 M0
IVC każde T każde N M1

Podział stopnia IV na trzy wyżej wymienione grupy doprowadził do nadreprezentacji podgrupy IV A (do 85% przypadków zakwalifikowanych do stadium IV).

Wersja szósta systemu TNM UICC/AJCC z 2002 roku podzieliła IV stadium zaawansowania na 3 podgrupy zależnie od możliwości całkowitego usunięcia guza oraz węzłów chłonnych. Do stadium IVA zaliczono pacjentów, u których zaawansowanie miejscowe jest znaczne, jednak technicznie jest możliwe usunięcie nowotworu w granicach tkanek zdrowych. Do stadium IVB zakwalifikowano pacjentów, u których guz jest nieoperacyjny ze względu na zaawansowanie narządowe lub regionalne, jednak przy zastosowaniu agresywnego leczenia onkologicznego można liczyć na racjonalny odsetek 5-letnich przeżyć. Natomiast do grupy IVC zaliczono pacjentów z przerzutami odległymi, u których można zastosować jedynie leczenie paliatywne. W związku z podziałem na guz resekcyjny i nieresekcyjny podzielono stopień T4 na: T4a - guz nacieka chrząstkę tarczową lub pierścieniową, kość gnykową, gruczoł tarczowy, przełyk lub

tkanki miękkie szyi (w tym mięśnie krótkie szyi lub tkanka tłuszczowa) oraz T4b – guz nacieka przestrzeń przedkręgową, tętnicę szyjną lub struktury śródpiersia [89].

Tabela IX. IV stopień zaawansowania UICC/AJCC 2002 [90]

IVA - T4a N0 M0, T4a N1 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N2 M0, T4a N2 M0
IVB - T4b każde N M0, każde T N3 M0
IVC - każde T, każde N M1

W 2010 roku ukazała się siódma edycja systemu TNM zaproponowana przez UICC oraz AJCC. Zrezygnowano w niej ze stopnia Mx (brak możliwości oceny obecności przerzutów odległych), który utrudniał kwalifikację do konkretnego stadium zaawansowania. Zaproponowano również dołączenie do opisu stopnia zaawansowania innych czynników rokowniczych, takich jak: stopień zróżnicowania histologicznego, naciekanie torebki węzła, naczyń żylnych czy nerwów [91].

1.6. Drugi pierwotny nowotwór złośliwy

Jednym z czynników, który obok wznowy miejscowej, obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych lub przerzutów odległych nie tak rzadko ma decydujący wpływ na powodzenie leczenia, jest wystąpienie drugiego nowotworu złośliwego u danego pacjenta. Jest to czynnik na tyle istotny, że może zasadniczo wpłynąć na przebieg procesu diagnostycznego, terapeutycznego a także na okres badań kontrolnych po leczeniu [92]. Aktualną definicję mnogich nowotworów pierwotnych określiła Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (*International Agency for Reserach on Cancer*) w 1991 r. i zakłada ona spełnienie następujących warunków dla postawienia takiego rozpoznania:

- potwierdzenie patologiczne złośliwego charakteru obu ognisk nowotworowych, guza pierwotnego (*index tumor*) i drugiego ogniska nowotworowego (*second primary tumor* – SPT)
- osobna lokalizacja guzów, a w przypadku występowania obu nowotworów w jednym narządzie, obecność przynajmniej 2 cm niezmienionej błony śluzowej między ogniskami
- 5-letni odstęp czasowy między rozpoznaniem obu nowotworów, jeżeli występują one w tym samym narządzie
- określenie patologicznych cech różniących oba ogniska, wykluczających możliwość określenia przerzutu drugim pierwotnym nowotworem [93].

Drugie pierwotne nowotwory można podzielić na dwa rodzaje:

- synchroniczne – gdy drugi nowotwór rozpoznano w okresie 6 miesięcy od postawienia diagnozy nowotworu pierwotnego
- metachroniczne – gdy drugi nowotwór rozpoznano po 6 miesiącach od postawienia diagnozy ogniska pierwotnego [93].

Mechanizm powstania drugiego nowotworu złośliwego opisuje zjawisko tzw. *field cancerization*. Błona śluzowa regionu głowy i szyi jest narażona w całości w mniejszym lub większym stopniu na kontakt z czynnikami kancerogennymi (u osoby palącej są to głównie substancje pochodzące z dymu tytoniowego) a w związku z tym może dochodzić do uszkodzenia komórek na poziomie molekularnym i w konsekwencji do rozwoju dysplazji i raka w kilku miejscach w różnym stopniu i w różnych odstępach czasowych niezależnie od siebie. Czynnikiem decydującym jest czas narażenia na substancje kancerogenne. Im dłuższy jest okres obserwacji po leczeniu tym większe ryzyko powstania drugiego nowotworu (pacjenci przed 60 rokiem życia, niski stopień zaawansowania nowotworu pierwotnego, a więc lepsze rokowanie i dłuższe przeżycie) [94].

Cele pracy

1. Ocena danych epidemiologicznych i klinicznych pacjentów leczonych z powodu raka krtaniowej części gardła.
2. Ocena wyników leczenia.
3. Analiza czynników prognostycznych.

3. Materiał i metoda

Analizie retrospektywnej poddano dane 196 pacjentów diagnozowanych oraz leczonych w Klinice Otolaryngologii GUMed w latach 1981-2010. Dane kliniczne i epidemiologiczne oraz dotyczące leczenia znajdują się w historii choroby każdego z pacjentów. Wyniki odległe ustalono na podstawie kart pacjentów podlegających badaniom kontrolnym w Poradni Przyklinicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego (UCK), Wojewódzkim Centrum Onkologii w Gdańsku oraz informacji uzyskanej od chorych lub ich rodzin listownie bądź telefonicznie.

Stopień zaawansowania nowotworu określono na podstawie badania klinicznego, oceny śródoperacyjnej oraz badania histologicznego materiału operacyjnego. Do tego celu wykorzystano klasyfikację zaawansowania raka krtaniowej części gardła TNM UICC z 2010 r. Badanie histologiczne materiału operacyjnego wykonano w Zakładzie Patomorfologii UCK (kierownik prof. dr hab. med. Wojciech Biernat). Pacjentów poddano radioterapii w Klinice Onkologii i Radioterapii UCK (kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Jassem) oraz innych regionalnych ośrodkach onkologicznych (Gdynia, Olsztyn).

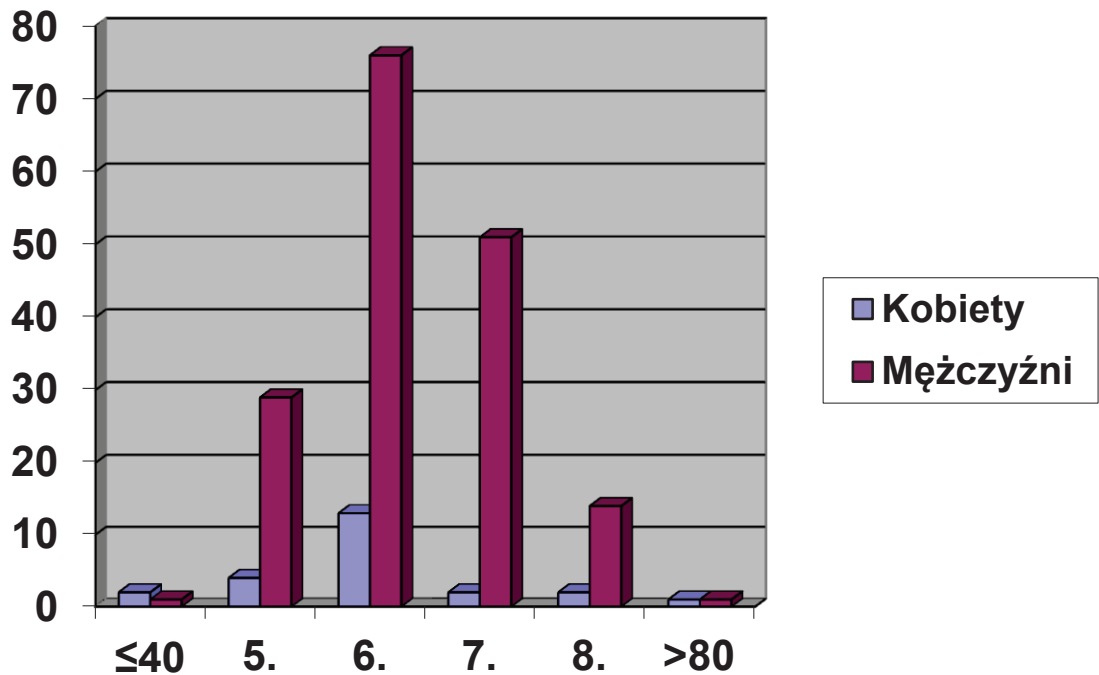
Dane pacjentów wprowadzono do programu Microsoft Access 2010. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica, wersja 10. Analizę przeżycia wykonano przy użyciu estymatora Kaplana-Meiera. Dla porównania dwóch grup pacjentów zastosowano test log-rank, dla więcej niż dwóch – test chi-kwadrat. Do analizy wieloczynnikowej wykorzystano model regresji Cox'a. Za istotny statystycznie poziom ufności uznano p mniejszy niż 0,05.

4. Wyniki

4.1 Dane epidemiologiczne i kliniczne

W latach 1981-2010 w Klinice Otolaryngologii diagnozowano i leczono 196 chorych na raka krtaniowej części gardła. 127 chorych poddano leczeniu chirurgicznemu. W przedziałach pięcioletnich najwięcej pacjentów z rakiem krtaniowej części gardła hospitalizowano w okresie 2001-2005 (71 pacjentów, 36,2%), zaś najmniej w latach 1981-1985 (11 chorych, 5,6%). Znaczny wzrost liczby pacjentów hospitalizowanych w tutejszej Klinice wynika z kwalifikowania do operacji większej liczby pacjentów z wyższymi stopniami zaawansowania w porównaniu do liczby pacjentów poddanych pierwotnej radioterapii dzięki wprowadzeniu technik rekonstrukcyjnych gardła. Natomiast spadek liczby operowanych pacjentów do 30 (15,3%) w pięcioleciu 2006 - 2010 wynika z częstszego stosowania chemioradioterapii jako głównej metody terapeutycznej w porównaniu do lat wcześniejszych.

W badanej grupie było 172 mężczyzn (87,7%) oraz 24 kobiety (12,2%), stosunek liczby mężczyzn do kobiet wyniósł 7,1: 1. Stosunek liczby mężczyzn do kobiet w przedziałach 10-letnich wyniósł: 12,7:1 w przedziale 1981-1990 , 6,2:1 dla lat 1991-2000, 9,4:1 dla lat 2001-2010. Przedział wiekowy rozkładał się od 24 do 94 roku życia (mediana 58,1 lat). Mediana wieku dla kobiet wyniosła 55,7, a dla mężczyzn 58,3 lat. Najwięcej przypadków raka krtaniowej części gardła, zarówno wśród kobiet jak i u mężczyzn, zdiagnozowano w szóstej dekadzie życia. Rozkład wieku w zależności od płci przedstawia rycina 1.



Ryc. 1. Rozkład wieku pacjentów z uwzględnieniem płci

Do objawów, które podawali chorzy przy przyjęciu do Kliniki, należały: dysfagia, odynofagia, guz na szyi, chrypka, ból gardła promieniujący do ucha (otalgia), utrata wagi. Najczęściej chorzy podawali uczucie zawadzenia w gardle podczas jedzenia, (115 przypadków, 58,6%) oraz obecność guza na szyi (108 pacjentów, 55,1%). Chrypkę stwierdzono u 90 chorych (45,9%). 86 pacjentów potwierdziło występowanie bólu gardła podczas połykania (43,8%), natomiast 82 podawało ból gardła promieniujący do ucha (41,8%). Kolejnym objawem, z powodu którego pacjenci zgłosili się do lekarza, była utrata wagi (25 przypadków, 12,7%). U 13 chorych (6,6%) guz na szyi był pierwszym i jedynym objawem choroby. 4 pacjentów (2,0%) podawało również odkrztuszanie krwistej treści. Wyżej wymienione objawy często współwystępowały, w zależności od czasu trwania choroby dołączały się kolejne. Pacjenci mieli trudności z określeniem momentu pojawienia się danego objawu. Zwykle trwały od 3 miesięcy do ponad 2 lat. Rodzaje objawów oraz ich liczba przedstawia tabela X.

Tabela X. Objawy podawane przez pacjentów

Objawy	Liczba pacjentów	
	n	%
dysfagia	115	58,6
guz na szyi	108	55,1
chrypka	90	45,9
odynofagia	86	43,8
otalgia	82	41,8
ubytek masy ciała	25	12,7
guz na szyi jako jedyny objaw	13	6,6
krwista plwocina	4	2,0

Kolejnymi danymi uzyskanymi od pacjentów były uzależnienia. 96,0 % pacjentów przyznało się do wypalania od 5 do 60 papierosów na dobę (średnio 22,3 papierosy dziennie) przez 15 do 50 lat (średnio przez 33 lata). 8 chorych (4,0%) podało, że nigdy nałogowo nie palili papierosów. Nadużywanie alkoholu potwierdziło 44 pacjentów na 126 zapytanych, co stanowi 34,9%.

Do roku 2002 u pacjentów z rakiem krtaniowej części gardła wykonywano badanie tomograficzne krtani. Jednak czułość tego badania nie była wysoka. W przeprowadzonych 43 takich badaniach zajęcie krtaniowej części gardła stwierdzono w 31 przypadkach (72%). W klasycznych badaniach tomograficznych krtani zaawansowanie T4a lub T4b wykazano w 5 przypadkach na 14 potwierdzonych późniejszym badaniem histologicznym. Ponadto w 5 przypadkach stwierdzono zajęcie przez nowotwór okolicy podgłośniowej, podczas gdy w rzeczywistości taka sytuacja nie miała miejsca. Po roku 2002 standardem diagnostyki obrazowej było badanie TK szyi, ale nie wykonywano go we wszystkich przypadkach.

W ocenie przedoperacyjnej ogniska pierwotnego (faryngoskopia pośrednia lub bezpośrednia) w większości przypadków możliwe było określenie punktu wyjścia nowotworu. Z powodu nietypowej budowy anatomicznej lub znacznej wielkości guza w niektórych przypadkach taka ocena była utrudniona. Opierając się na badaniu klinicznym, a w części przypadków wspomagając się oceną śródoperacyjną i patologiczną, 139 przypadków (70,9%) zakwalifikowano jako pierwotne raki zachyłka gruszkowatego. 16 przypadków (8,2%) to były nowotwory okolicy zapierściennej a 12 (6,2%) tylnej ściany gardła. W 29 przypadkach (14,7%) nowotwór zajmował więcej niż jedną lokalizację. Punkt wyjścia nowotworu przedstawia tabela XI. O ile w całym materiale liczba mężczyzn w stosunku do liczby kobiet wyniosła 7,1:1, o tyle w przypadku osób z rakiem okolicy zapierściennej proporcja ta wyniosła 4:1.

Tabela XI. Pierwotne umiejscowienie raka w krtaniowej części gardła

Lokalizacja wyjściowa	Liczba pacjentów	
	n	%
zachyłek gruszkowaty	139	70,9
okolica zapierścienna	16	8,2
tylna ściana gardła	12	6,2
więcej niż jedna lokalizacja	29	14,7

Na podstawie danych z historii chorób 196 pacjentów określono stopień zaawansowania raka krtaniowej części gardła według najnowszej klasyfikacji TNM z 2010 r. u 196 pacjentów. W 12 przypadkach było to zaawansowanie T1 (6,1%), zaawansowanie T2 wykazano u 25 pacjentów (12,7%). W 77 przypadkach stwierdzono stopień T3 (39,3%), a w 68 4a (34,7%) i w 14 4b (7,2%). Zaawansowanie regionalne N0 stwierdzono w 48 przypadkach (24,4%), N1 w 40 (20,6%), N2a w 15 (7,6%), N2b w 64

(32,6%), N2c w 12 (6,1%), N3 w 17 (8,6%). U 5 pacjentów (2,5%) przy przyjęciu do Kliniki stwierdzono ognisko metastatyczne w płucu. Stopień zaawansowania TNM przedstawiono w tabeli XII.

Tabela XII. Zaawansowanie narządowe i regionalne TNM

	N0	N1	N2	N3	Razem n %
T1	5	2	5	0	12 6,1
T2	10	7	6	2	25 12,7
T3	16	17	38	6	77 39,3
T4a	15	14	36	3	68 34,7
T4b	2	0	6	6	14 7,2
Łącznie	48	40	91	17	196
%	24,4	20,6	46,4	8,6	100%

Pacjenci w I stopniu zaawansowania stanowili 6,1%, w II 12,7%, w III 21,4%, w IV 59,8. III i IV stopień stanowił 81,2%.

W naszym materiale nowotwory złośliwe krtaniowej części gardła to głównie raki płaskonabłonkowe. Dwa przypadki chłoniaka w tej lokalizacji nie zostały ujęte w opracowaniu. Wśród 196 przypadków stwierdzono w większości raka płaskonabłonkowego o zróżnicowaniu odpowiednio G1 - 41 przypadków (19,1%), G2 - 69 (31,9%), G3 - 35 (16,3%). W 12 przypadkach był to rak kolczystokomórkowy (14,1%) a w jednym *basaloid squamous cell carcinoma*. U jednego chorego stwierdzono raka przedinwazyjnego. W 37 przypadkach patolog określił zmianę jako rak płaskonabłonkowy bez dodatkowych informacji.

Tabela XIII. Budowa histologiczna

Budowa histologiczna	Liczba chorych	
	n	%
Rak płaskonabłonkowy	183	93,3
w tym:		
- rak wysokozróżnicowany (G1)	41	20,9
- rak średnierzóżnicowany (G2)	69	35,2
- rak niskozróżnicowany (G3)	35	17,8
Rak kolczystokomórkowy	12	6,2
Rak basaloidny	1	0,5

U 33 pacjentów (16,8%) stwierdzono drugi pierwotny nowotwór złośliwy. W 6 przypadkach były to nowotwory, które wystąpiły przed leczeniem raka krtaniowej części gardła: 2 przypadki raka migdałka podniebiennego, po jednym przypadku raka niedrobnokomórkowego płuca, gruczołu piersiowego, wargi dolnej oraz gruczołu krokowego. 7 przypadków to nowotwory synchroniczne: 4 współistniejące raki krtani, 1 – płuca, 2 – gruczołu krokowego. Stwierdzono również 21 przypadków nowotworu metachronicznego. Było to: 5 przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca, 1 – raka gruczołowego oskrzela, 5 – raka płaskonabłonkowego

przełyku, 2 – raka języka, 2 – raka trzustki, 2 – raka jelita grubego i po jednym przypadku raka gruczołu krokowego, skóry, nerki i odbytnicy. Na szczególną uwagę zasługuje pacjent, który 12 miesięcy przed rozpoznaniem i leczeniem raka krtaniowej części gardła przeżył usunięcie raka migdałka podniebiennego oraz radioterapię. 8 lat po leczeniu nowotworu gardła wykonano u niego pulmonektomię z powodu raka niedrobnokomórkowego płuca. 2 lata później usunięto fragment małżowiny usznej z powodu raka podstawnokomórkowego wraz z węzłem nadobojczykowym, w którym stwierdzono ognisko przerzutowe raka płuc. Materiał nowotworów mnogich przedstawiają tabele XIV i XV.

Tabela XIV. Lokalizacja nowotworów synchronicznych oraz poprzedzających leczenie raka gardła

Nowotwory w okresie poprzedzającym (n = 6)		Nowotwory synchroniczne (n = 7)	
Migdałek podniebienny	2	Krtień	4
Płuco	1	Gruczoł krokowy	2
Gruczoł piersiowy	1	Płuco	1
Warga dolna	1		
Gruczoł krokowy	1		

Tabela XV. Lokalizacja oraz czas wystąpienia drugich nowotworów pierwotnych metachronicznych

Lokalizacja wtórna (n = 21)		Czas do wykrycia drugiego ogniska (w latach)
Płuco	6	1 – 10
Przełyk	5	1 – 23
Rak języka	2	2 – 7
Trzustka	2	1 – 3
Jelito grube	2	4 – 5

Odbytnica	1	5
Nerka	1	6
Skóra	1	5
Pęcherz moczowy	1	3

4.2 Sposoby leczenia

Wyboru metody leczenia w każdym przypadku dokonano indywidualnie, biorąc pod uwagę stopień zaawansowania choroby, możliwości terapeutyczne ośrodka, współistnienie innych chorób przewlekłych oraz opinię chorego na temat proponowanego postępowania terapeutycznego.

Spośród 196 pacjentów leczeniu chirurgicznemu poddano 127 (64,7%). Najczęstszym sposobem leczenia (98 przypadków, 77,4%) była laryngektomia całkowita z częściową faryngektomią, operacja węzłowa na szyi oraz uzupełniająca radioterapia. W tej grupie wykonano 9 (7,0%) operacji rekonstrukcyjnych gardła płatem skórno-mięśniowym z mięśnia piersiowego większego. Laryngektomię całkowitą z częściową faryngektomią oraz operacją węzłową bez radioterapii wykonano u 16 chorych (12,6%). Laryngektomię całkowitą z częściową faryngektomią i uzupełniającą radioterapią wybrano jako sposób leczenia u 4 osób (3,1%). Węzły chłonne w tych przypadkach były niepowiększone. W 4 przypadkach (3,1%) wykonano laryngektomię całkowitą z częściową faryngektomią, jako jedyne leczenie. W 3 przypadkach (2,3%) wykonano częściową laryngektomię nadgłośniową, faryngektomię częściową, operację węzłową z uzupełniającą radioterapią. W jednym z tych przypadków argumentem przemawiającym za operacją częściową była, między innymi, obecność chorób towarzyszących (choroba wieńcowa, POCHP, nadciśnienie tętnicze). W drugim przypadku zastosowano rekonstrukcję gardła dolnego mięśniem mostkowo-obojczykowo-sutkowym. U dwóch innych pacjentów (1,5%) zastosowano dostęp odpowiednio do

tylnej ściany gardła i do przyśrodkowej ściany zachyłka gruszkowatego przez faryngotomię boczną, u których wykonano częściową faryngektomię.

Tabela XVI. Sposoby chirurgicznego leczenia raka krtaniowej części gardła

Sposoby chirurgicznego leczenia (liczba przypadków)	
Laryngektomia całkowita, faryngektomia częściowa + ND + Rtgth	98
Laryngektomia całkowita, faryngektomia częściowa + ND	16
Laryngektomia całkowita, faryngektomia częściowa + Rtgth	4
Laryngektomia całkowita, faryngektomia częściowa	4
Częściowa laryngektomia z częściową faryngektomią + ND + Rtgth	3
Faryngektomia częściowa z dostępu przez faryngotomię boczną	2
ND (<i>neck dissection</i>) – operacja węzłowa na szyi	
Rtgth – radioterapia	

Pierwotną radioterapię zastosowano u 68 pacjentów (34,6%) a w 1 przypadku zastosowano jedynie chemioterapię (0,5%). 23 chorych (11,7%) zakwalifikowano do pierwotnej radioterapii raka krtaniowej części gardła z operacją węzłową na szyi. Powody, dla których odstąpiono od chirurgicznego leczenia ogniska pierwotnego po wykonaniu operacji węzłowej zamieszczono w tabeli XVII.

Tabela XVII. Przyczyny odstąpienia od leczenia chirurgicznego ogniska pierwotnego po wykonaniu operacji węzłowej (n = 23)

Znaczne zaawansowanie nowotworu	12
Tylne ściana gardła	6
Zaawansowanie Tis/T1/T2	5

Wyłącznie radioterapię zastosowano u 45 pacjentów (22,9%). Powody kwalifikacji pacjentów wyłącznie do radioterapii przedstawia tabela XVIII.

Tabela XVIII. Przyczyny kwalifikacji chorych do radioterapii (n = 45)

Znaczne zaawansowanie nowotworu	31
Brak zgody pacjenta	7
Choroby towarzyszące	3
Tylna ściana gardła	3
Przerzuty odległe	1

U jednego pacjenta ze względu na znaczne zaawansowanie regionalne zastosowano wyłącznie chemioterapię jako leczenie paliatywne.

U pacjentów poddanych pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu stwierdzono 5 przypadków (3,9%) zaawansowania T1, 15 przypadków (11,8%) zaawansowania T2. W pozostałych przypadkach były to guzy T3 – 58 (45,7%), guzy T4a – 46 (36,3%) i T4b – 3 (2,3%). Zaawansowanie regionalne prezentowało się następująco: 41 przypadków N0 (32,4%), 29 to N1 (22,8%). 8 przypadków (6,2%) to cecha N2a, zaawansowanie N2b 39 (30,8%). Cecha N2c to 4 przypadki (3,1%). Sześć przypadków to zaawansowanie N3 (4,7%).

Tabela XIX. Zaawansowanie TNM pacjentów poddanych pierwotnemu
leczeniu chirurgicznemu

	N0	N1	N2	N3	Razem n %
T1	3	1	1	0	5 3,9
T2	9	5	1	0	15 11,8
T3	15	14	25	4	58 45,7
T4a	14	9	22	1	46 36,3
T4b	0	0	2	1	3 2,3
Łącznie	41	29	51	6	127
%	32,4	22,8	40,1	4,7	100

Stopnie zaawansowania choroby I i II stanowiły jedynie 14,1%, pozostałe przypadki to stopień III i IV (85,9%).

U 5 pacjentów (2,5%) przy przyjęciu do Kliniki stwierdzono ognisko metastatyczne w płucu. Poddano ich leczeniu chirurgicznemu ogniska pierwotnego, a następnie u 2 wykonano resekcję części płuca z przerzutem.

Spośród 196 pacjentów u 140 wykonano operację węzłową na szyi. Przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono u 110 chorych (78,6%), w 10 na 28 przypadków zaawansowania N0 (32,2%), u 25 na 34 w stopniu N1 (73,5%) i u wszystkich pacjentów z zaawansowaniem N2 oraz N3. W tabeli XX przedstawiono częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych w zależności od zaawansowania regionalnego.

Tabela XX. Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych

Cecha N	Liczba przypadków	Przerzuty do węzłów chłonnych	
		n	%
N0	31	10	32,2
N1	34	25	73,5
N2	62	62	100
N3	13	13	100
Ogółem	140	110	78,6

Najczęstszym powikłaniem po usunięciu całkowitym krtani i częściowym gardła była przetoka gardłowo-skórna, którą w analizowanym materiale stwierdzono u 41 pacjentów (32,2%). Kolejnym, według częstości, powikłaniem leczenia chirurgicznego było zwężenie przełyku, które zaobserwowano u 22 pacjentów (17,3%). Krwaki w ranie, martwica płata skórnoego lub zakażenie rany bez przetoki gardłowo-skórnej zanotowano u 8 pacjentów (6,2%). Wśród naszych pacjentów stwierdziliśmy jeden przypadek chłonnkotoku, który musiał być zaopatrzony chirurgicznie oraz jeden przypadek porażenia nerwu podjęzykowego. Dwóch pacjentów w analizowanej grupie (1,5%) zmarło w okresie okołoperacyjnym w wyniku uogólnionej zatorowości i zatorowości płucnej.

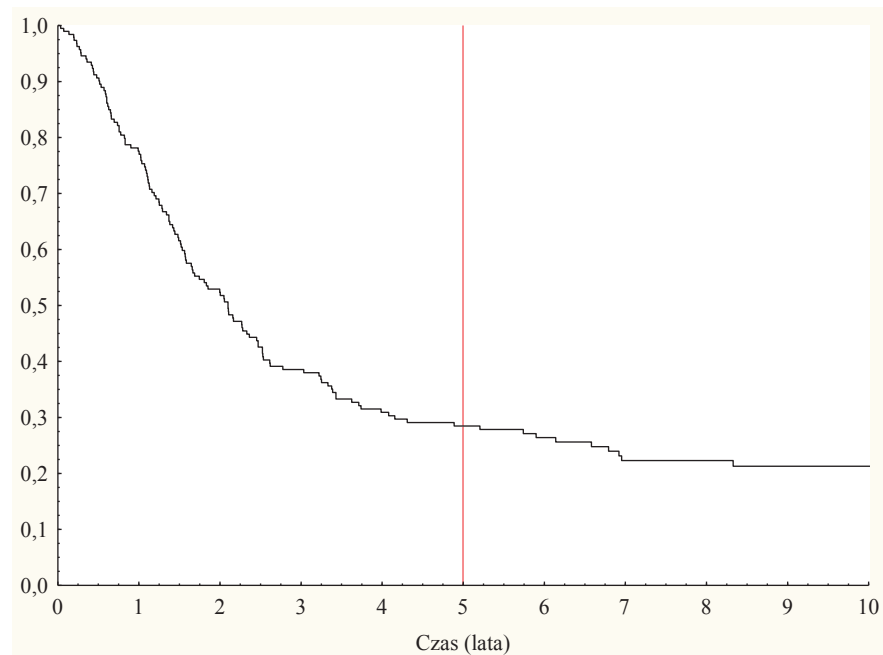
4.3 Wyniki leczenia

Dla celów oceny wyników leczenia za kryterium wyleczenia przyjęto okres 5-letniego przeżycia bez objawów choroby. Przeżycie pacjentów, u których prześledzono 5 letni okres po leczeniu w całej badanej grupie oraz poddanych pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu przedstawia tabela XXI.

Tabela XXI. 5-letnie przeżycie chorych z rakiem krtaniowej części gardła

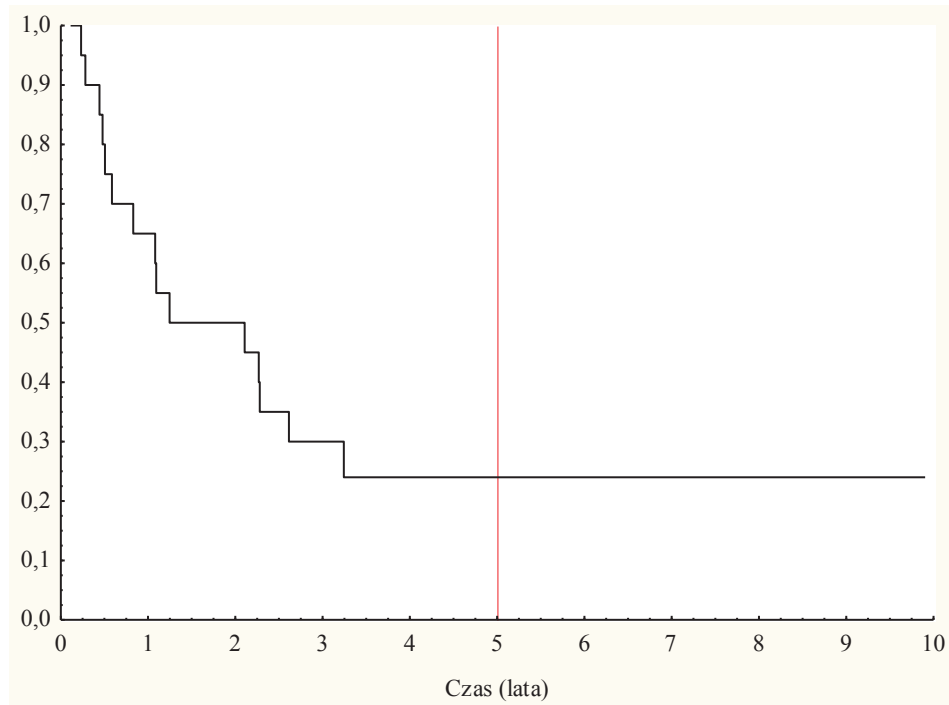
	Liczba chorych	5-letnie przeżycie (%)
Cała grupa	48/174	27,8
Leczeni chirurgicznie	41/119	34,4

Do analizy statystycznej włączono dane całej badanej grupy, czyli również tych pacjentów z niepełną pięcioletnią obserwacją. Na wykresie przedstawiono prognozowane przeżycie całej grupy pacjentów.



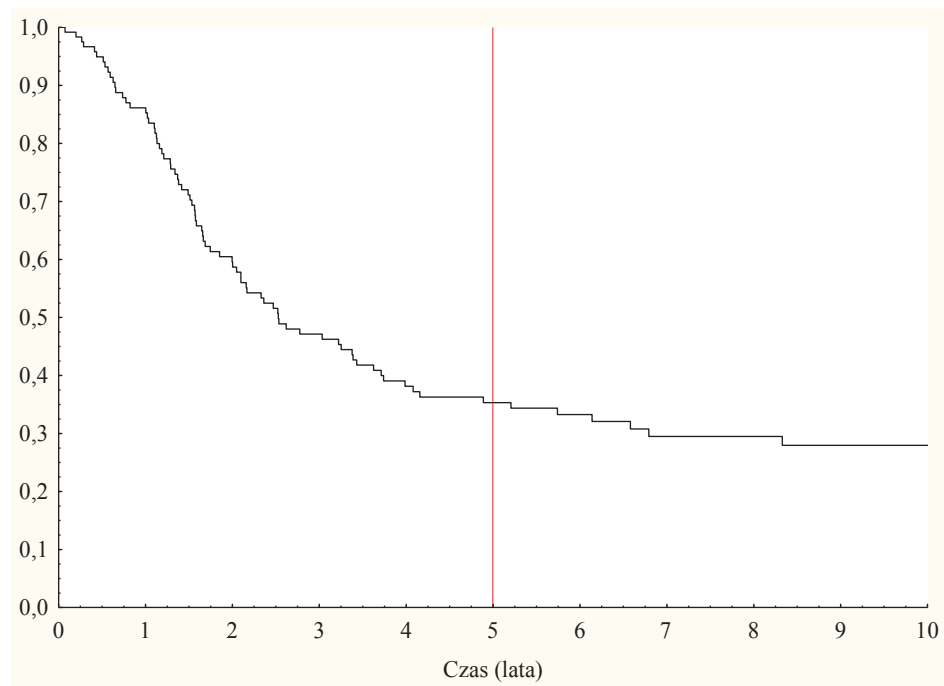
Rycina 2. Prognozowane przeżycie w grupie 196 pacjentów

U 24 pacjentów zastosowano w pierwszej kolejności operację węzłową na szyi a następnie (chemio-)radioterapię na ognisko pierwotne i pole szyjne. Prognozowane przeżycie w tej grupie chorych przedstawiono na rycinie 3.



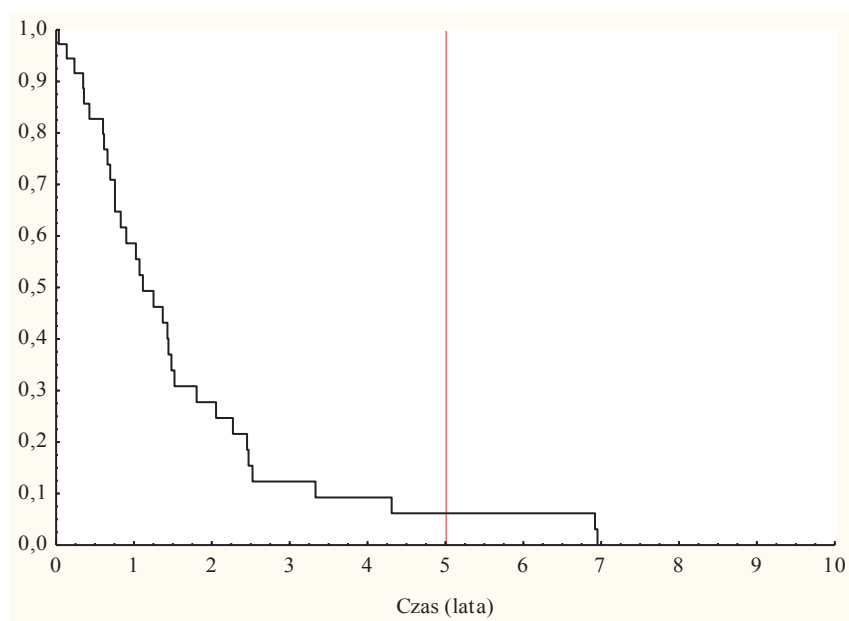
Rycina 3. Prognozowane przeżycie pacjentów poddanych w pierwszej kolejności operacji węzłowej na szyi a następnie radioterapii

Prognozowane przeżycie w odniesieniu do 127 pacjentów poddanych leczeniu chirurgicznemu przedstawiono na rycinie 4.



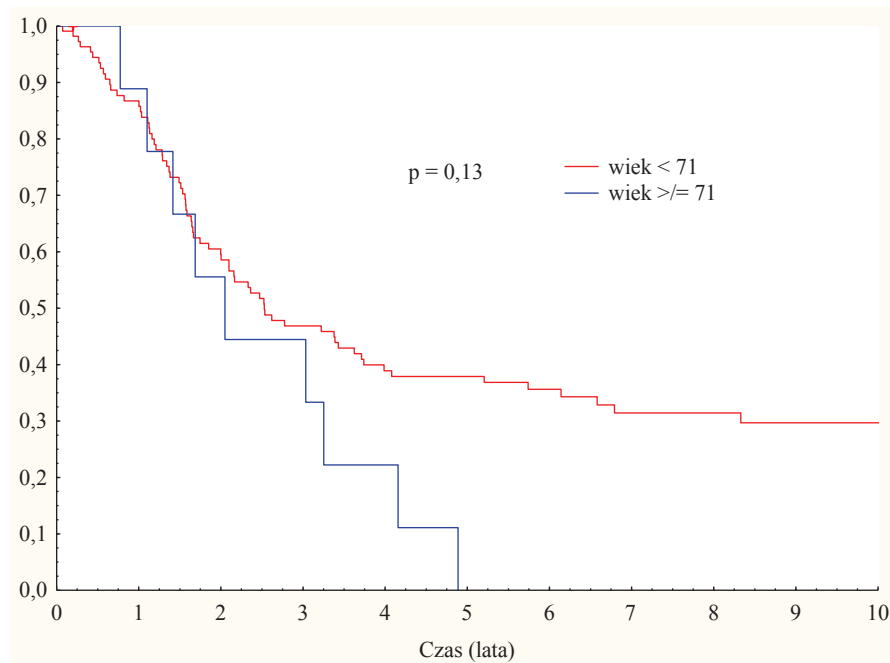
Rycina 4. Przeżycie w grupie pacjentów leczonych chirurgicznie

45 pacjentów poddano leczeniu napromienianiem. Prognozowane przeżycie w tej grupie przedstawiono na rycinie.



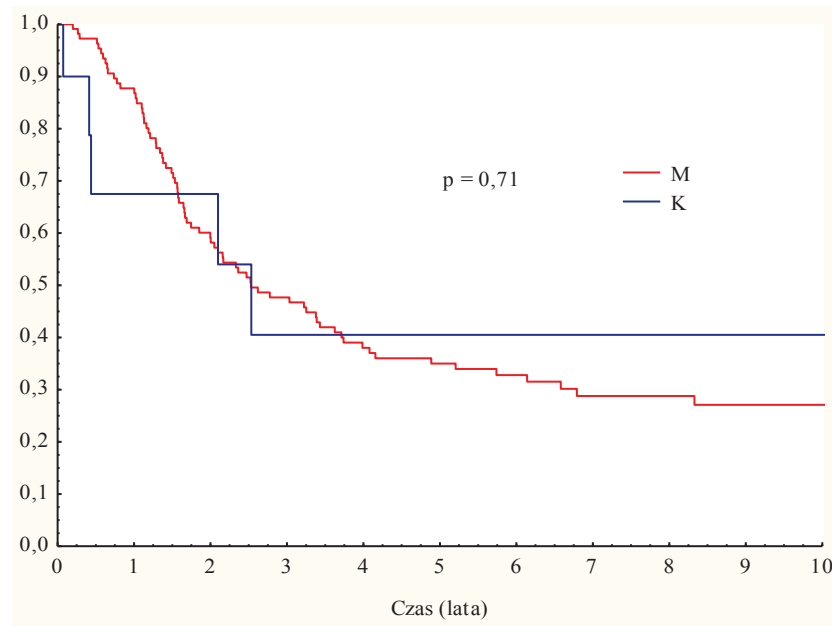
Rycina 5. Prognozowane przeżycie wśród pacjentów poddanych wyłącznie radioterapii

Analizie statystycznej jedno- i wieloczynnikowej poddano grupę 127 pacjentów, u których zastosowano postępowanie chirurgiczne w leczeniu ogniska pierwotnego. W odniesieniu do prognozowanego przeżycia w zależności od wieku stwierdzono tendencję w odniesieniu do rokowania dla pacjentów w dwóch grupach wiekowych: poniżej 71 roku życia oraz u pacjentów 71-letnich i starszych na niekorzyść tej drugiej grupy. Różnica nie osiągnęła poziomu znamienności statystycznej. Rycina 6 przedstawia wyniki leczenia w zależności od wieku pacjentów.



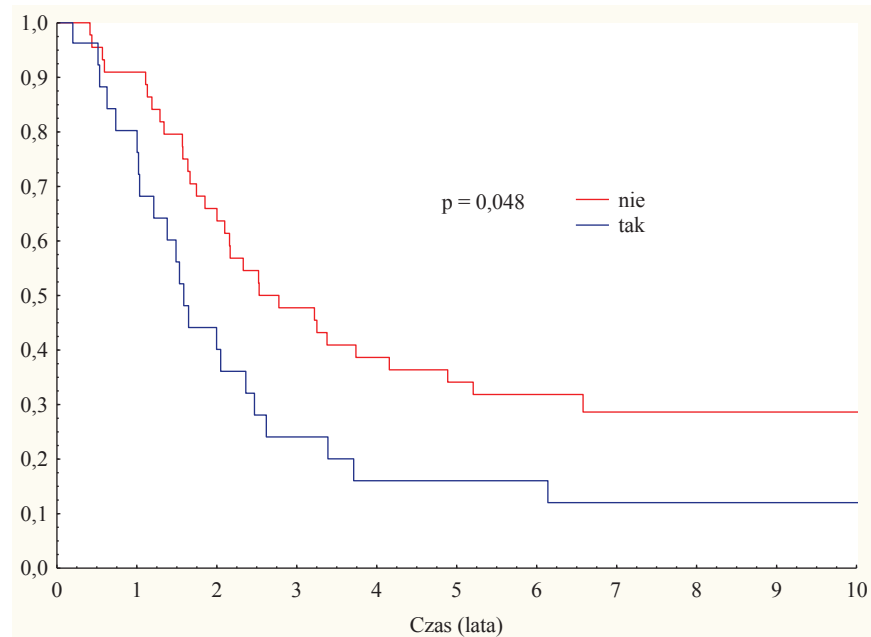
Rycina 6. Prognozowane przeżycie w zależności od wieku. Jako granicę przyjęto 71 rok życia

Przeżycie nie było zależne od płci pacjenta (rycina 7).



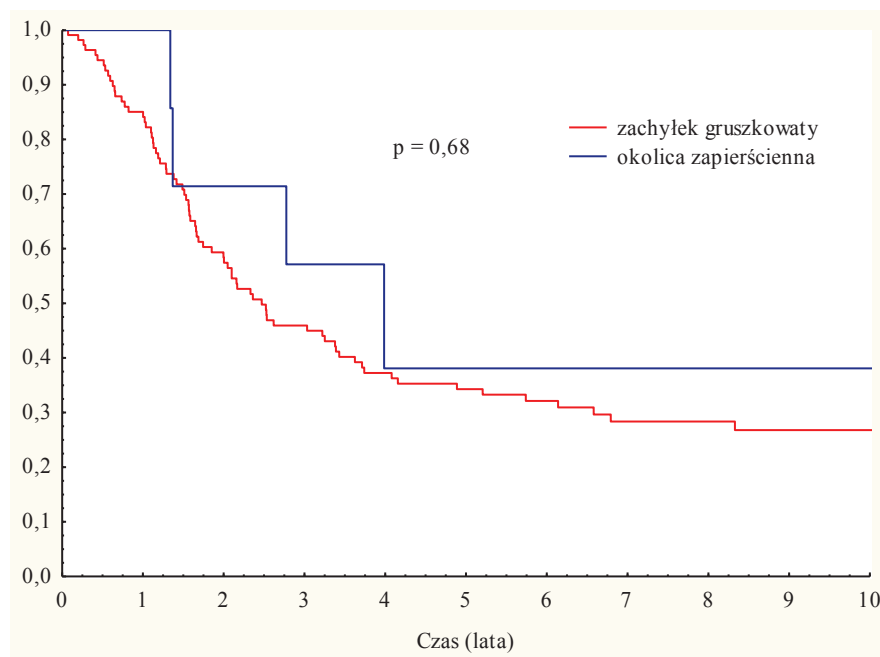
Rycina 7. Prognozowane przeżycie w zależności od płci

Analiza statystyczna wykazała istotny wpływ nadużywania alkoholu na prognozowane przeżycie.



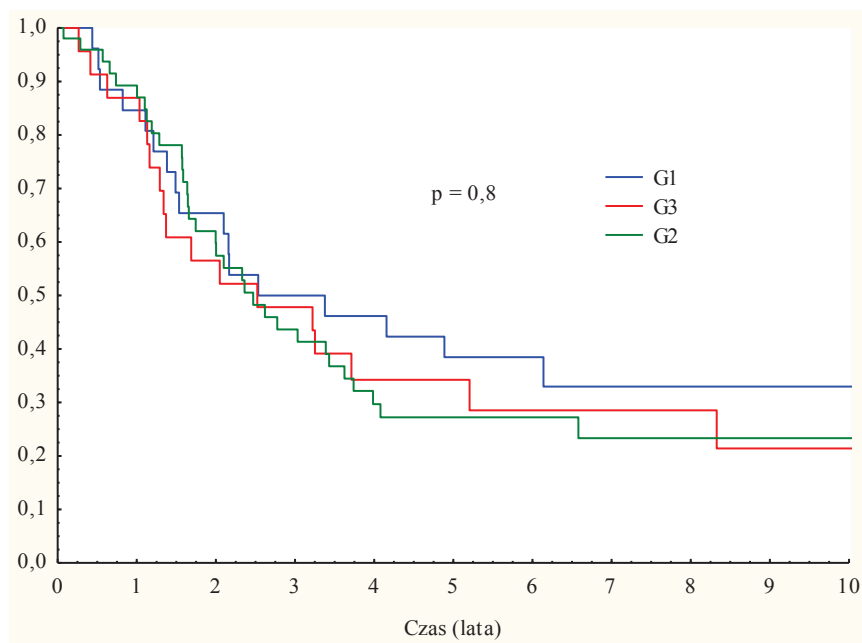
Rycina 8. Wpływ nadużywania alkoholu na prognozowane przeżycie

Lokalizacja pierwotna nowotworu w krtaniowej części gardła nie miała istotnego statystycznie wpływu na przeżycie.



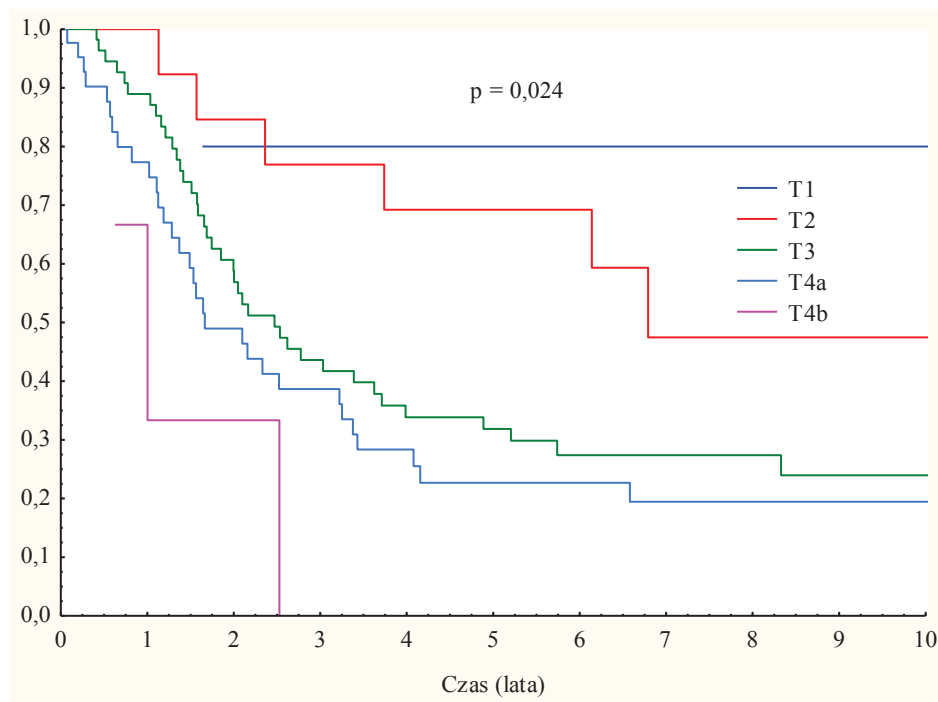
Rycina 9. Prognozowane przeżycie pacjentów w zależności od lokalizacji

Zróźnicowanie histologiczne nowotworu nie było czynnikiem wpływającym na długość życia po leczeniu nowotworu, co uwidoczniło na rycinie 10.

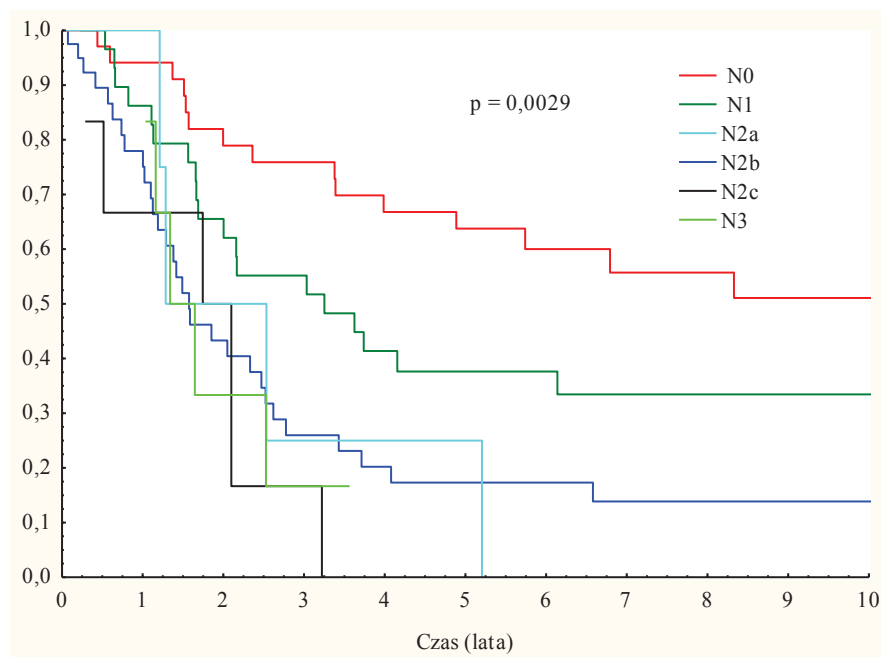


Rycina 10. Prognozowane przeżycie pacjentów w zależności od zróźnicowania nowotworu

Stopień zaawansowania nowotworu jest czynnikiem, który ma największy wpływ na prognozowane przeżycie, co przedstawiono na rycinach 11 i 12.

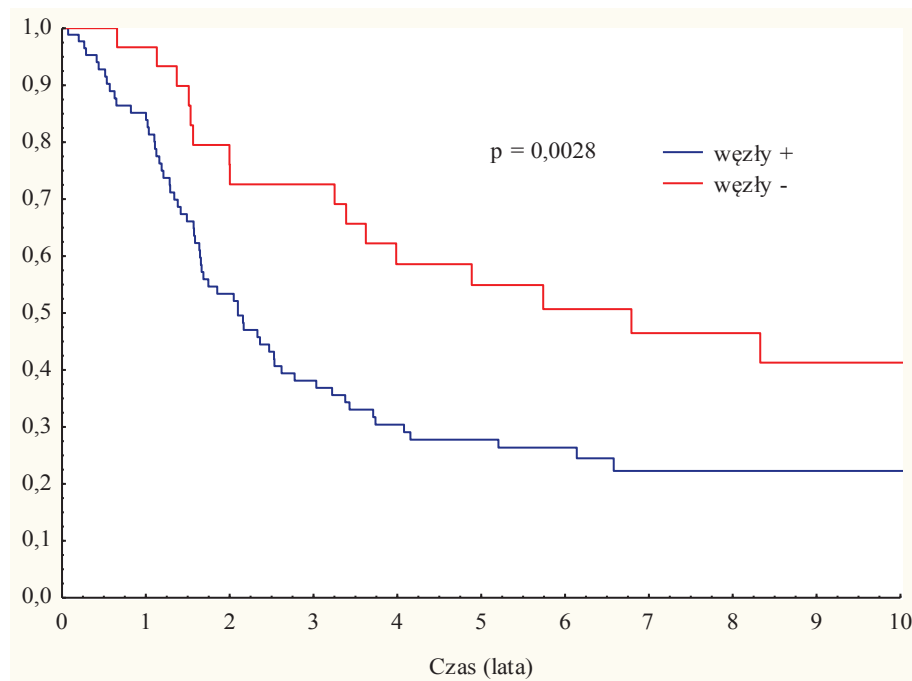


Rycina 11. Prognozowane przeżycie w zależności od klinicznego zaawansowania miejscowego



Rycina 12. Prognozowane przeżycie w zależności od klinicznego zaawansowania regionalnego

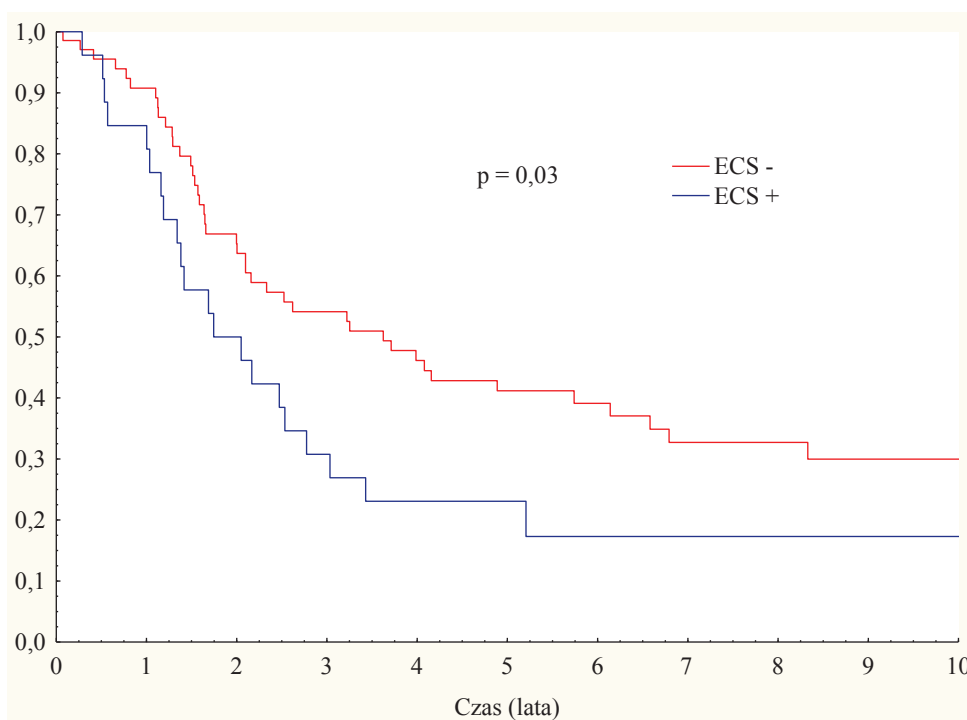
Prognozowane 5-letnie przeżycie w zależności od zaawansowania miejscowego wyniosło odpowiednio: T1 – 80%, T2 – 68,7%, T3 – 32,4%, T4A – 22,4%, T4B – 0%. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia po leczeniu w zależności od zaawansowania regionalnego wyniosło: N0 – 64,5%, N1 – 38,2%, N2a – 25,1%, N2b – 18,4%, N2c i N3 – 0%. Analizie poddano również wyniki leczenia w zależności od obecności przerzutów raka w węzłach chłonnych. Prognozowane 5-letnie przeżycie w grupie pacjentów bez przerzutów wyniosło 55,2%, zaś w grupie pacjentów z przerzutami 28,6%. Różnica między grupami była znamienna statystycznie. Przedstawiono to na rycinie 13.



Rycina 13. Prognozowane przeżycie w zależności od przerzutów do węzłów chłonnych

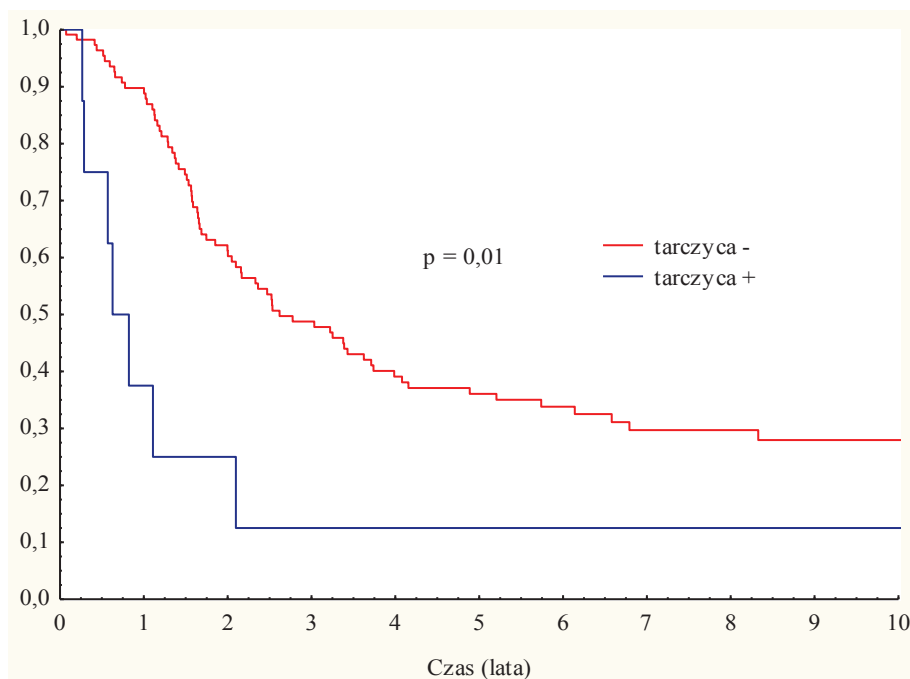
W analizie statystycznej naciek pozatorebkowy węzła chłonnego okazał się mieć istotny wpływ na przeżycie. Prognozowane 5-letnie przeżycie w grupie pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych bez obecności nacieku

pozatorebkowego węzła chłonnego wyniosło 41,2% a w grupie pacjentów z obecnością takiego nacieku 21,8%.



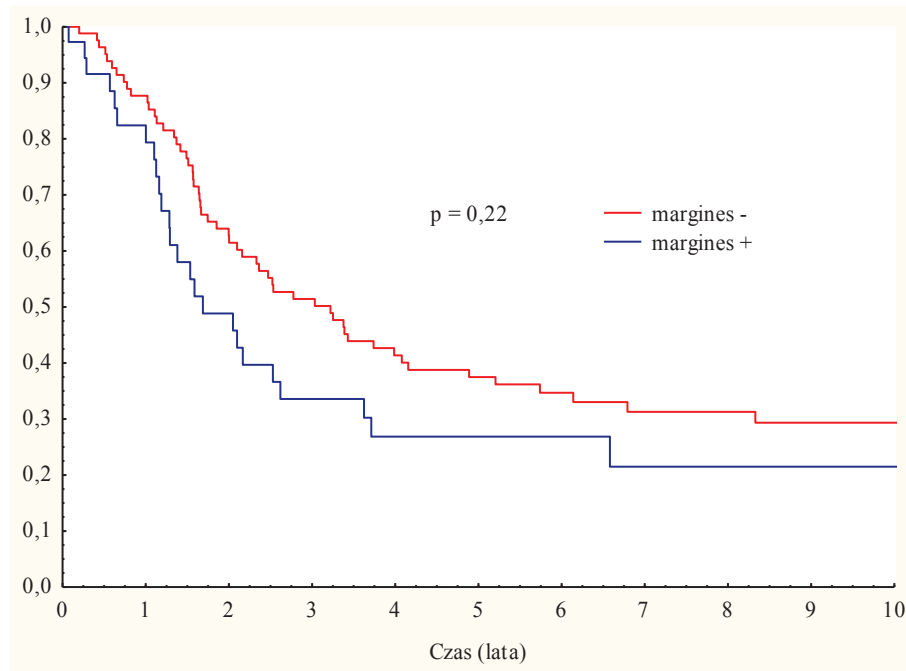
Rycina 14. Prognozowane przeżycie w zależności od obecności nacieku pozatorebkowego węzła chłonnego

Zajęcie tarczycy przez nowotwór miało również istotny wpływ na prognozowane 5-letnie przeżycie (odpowiednio 35,4% i 11,8%). Przedstawiono to na rycinie 15.



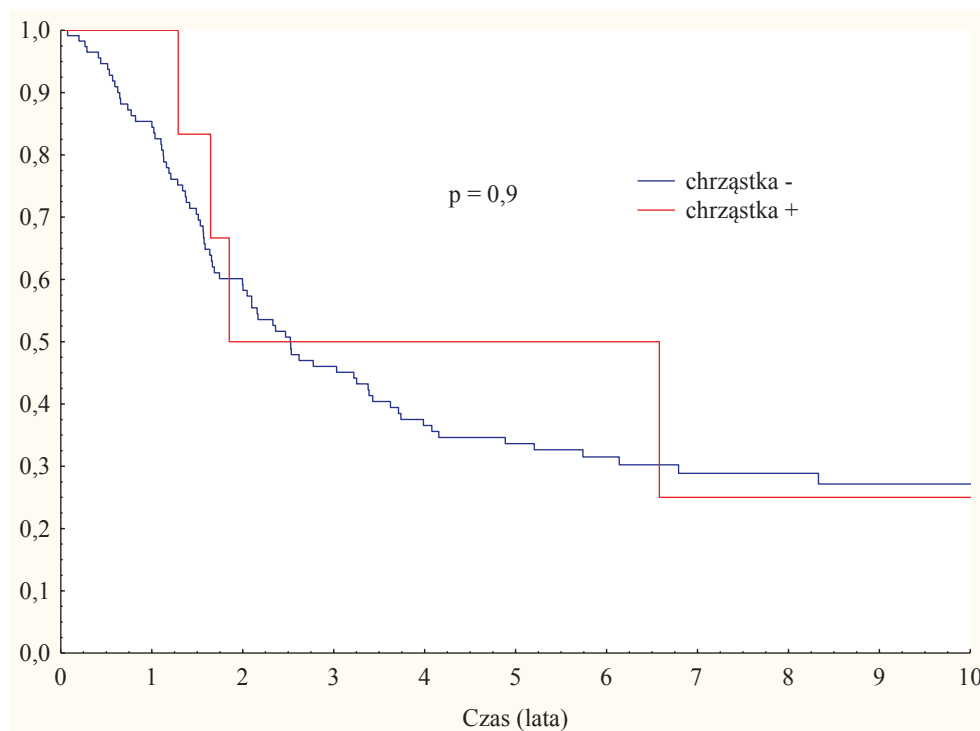
Rycina 15. Prognozowane przeżycie w zależności od zajęcia przez nowotwór tarczycy

Przeanalizowano prognozowane przeżycie w zależności od obecności dodatniego marginesu chirurgicznego. Margines wątpliwy, gdy linia cięcia była odległa mniej niż 1mm od nowotworu, uznano za margines dodatni. Różnica była nieznamienna statystycznie.



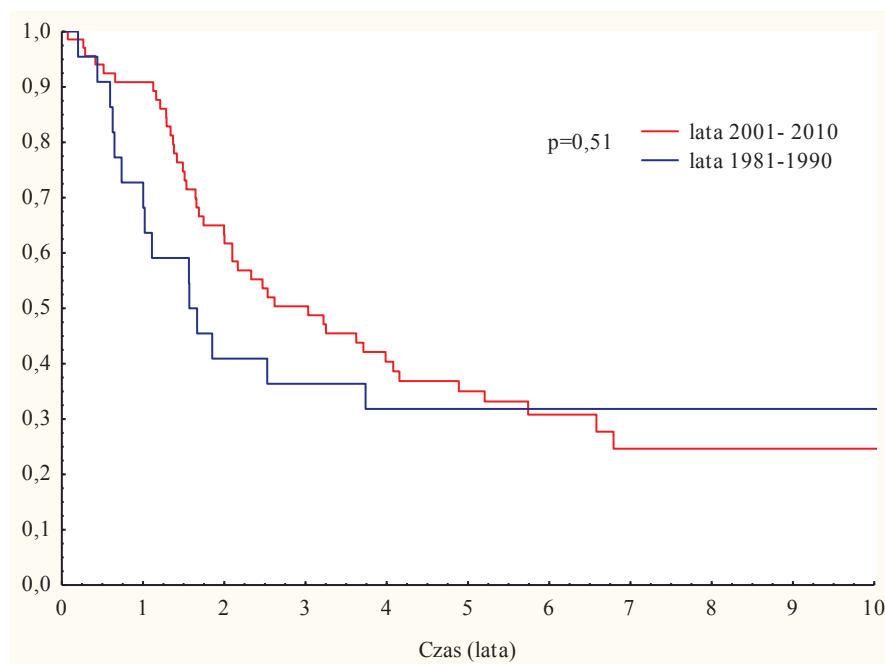
Rycina 16. Prognozowane przeżycie w zależności od obecności dodatniego marginesu chirurgicznego

Naciek chrząstki tarczowatej lub pierścieniowatej nie miał znaczenia prognostycznego w analizie statystycznej, co przedstawia rycina 17.



Rycina 17. Prognozowane przeżycie w zależności od naciekania chrząstki tarczowej lub pierścieniowej

Porównując wyniki leczenia w 10-leciach 1981-1990 i 2000-2010, nie wykazano różnicy znamiennej statystycznie.



Rycina 18. Porównanie wyników leczenia w latach 1981-1990 i 2000-2010

Dla celów oceny wpływu badanych czynników na 5-letnie całkowite przeżycie wykonano analizę wieloczynnikową. Do analizy włączono parametry, które miały istotny wpływ na wyniki w analizie jednoczynnikowej. Miejscowe i regionalne zaawansowanie nowotworu miało znamienne statystycznie wpływ na rokowanie, zaś pozostałe badane czynniki, tj. naciek pozatorebkowy węzła chłonnego, zajęcie węzła chłonnego przez nowotwór czy zajęcie przez nowotwór tarczycy takiego wpływu nie miały. Przedstawiono to w tabeli XXII.

Tabela XXII. Czynniki rokownicze w analizie wieloczynnikowej

	p	HR	95% PU HR dolna	95% PU HR górna
T(T1,2) vs. (T3,4)	0,02	3,00	1,18	7,58
N (N0 vs. N2)	0,003	3,01	1,45	6,27
ECS	0,10	1,76	0,89	3,48
Węzły	0,15	1,79	0,80	4,00
Tarczyca	0,18	2,10	0,69	6,43

p – poziom ufności, HR – iloraz szans, 95 PU – 95% przedział ufności dla HR, granica dolna i górna

4.4 Niepowodzenia leczenia

Niepowodzeniem leczenia określa się wznowę miejscową, węzłową oraz przerzuty odległe występujące w przeciągu 5 lat po zakończeniu leczenia. Spośród 127 pacjentów leczonych chirurgicznie, u 110 udało się prześledzić okres 5-letni po leczeniu. U 52 pacjentów ustalono przyczynę niepowodzenia jako wznowę miejscową – 19 chorych (17,2%), wznowę węzłową – 11 (10,0%), przerzuty odległe – 21 (19,0%). Przedstawiono to w tabeli XXIII.

Tabela XXIII. Niepowodzenia leczenia

	n	%
Wznowa miejscowa	19	17,2
Wznowa węzłowa	11	10,0
Przerzuty odległe	21	19,0
Łącznie	51	

Przerzuty odległe wystąpiły u 16 chorych w płucach, u 3 – w kościach, u 1 – w wątrobie i u 1 – w mózgu. 17 osób (15,4%) zmarło z przyczyn niezwiązanych z leczeniem pierwotnym. 11 pacjentów (10,0%) zmarło z powodu drugiego nowotworu pierwotnego, zaś 6 (5,4%) z przyczyn internistycznych lub innych (1 przypadek samobójstwa). 3 przypadki wznowy miejscowej, 7 przypadków wznowy węzłowej i 3 przypadki wznowy w płucach poddano leczeniu chirurgicznemu. Pozostałych pacjentów leczono cytostatykami lub napromienianiem.

5. Omówienie

5.1 Dane epidemiologiczno-kliniczne

Rak krtaniowej części gardła jest stosunkowo rzadkim nowotworem, stanowiącym około 0,4% nowotworów złośliwych u mężczyzn i poniżej 0,1% u kobiet oraz 7% nowotworów złośliwych górnych dróg oddechowych i górnego odcinka drogi pokarmowej [6, 95]. Częstość występowania tego nowotworu jest różna w zależności od lokalizacji geograficznej. Najrzadziej guz ten występuje w północnej Europie (0,5 do 0,7 na 100000 mężczyzn). Większa zachorowalność (2 do 5 osób na 100000 mężczyzn) występuje w Indiach, Brazylii, niektórych stanach Ameryki Północnej oraz wielu krajach Europy (Litwa, Łotwa, Słowacja, Słowenia, Austria, Niemcy i Hiszpania). Niechlubny rekord należy do Francji, gdzie zależnie od regionu, zachorowało w 2007 r. od 5 do 10 mężczyzn na 100000. Zachorowalność wśród kobiet w całej populacji jest znacznie mniejsza i mieści się w przedziale 0,2 do 0,8 na 100000 [96, 97]. Zachorowalność w Polsce w 2010 r. mieściła się w granicach 0,6-1,2 wśród mężczyzn oraz 0,1 wśród kobiet na 100000. Województwa o największej zachorowalności wśród mężczyzn to: opolskie, zachodniopomorskie, śląskie i podkarpackie oraz opolskie i śląskie wśród kobiet [95]. W ostatnich kilkudziesięciu latach obserwuje się pewne tendencje w częstości występowania raka krtaniowej części gardła. Według Daviesa i wsp., zachorowalność w Stanach Zjednoczonych między rokiem 1971 a 2001 spadła bardzo istotnie, bo aż o 35% [98]. W Europie obserwuje się trend odwrotny. Autorzy z Francji, Danii i Szwecji donoszą o wzroście zachorowalności na raka krtaniowej części gardła u mężczyzn w ostatnich 30 latach [97, 99, 100]. W populacji kobiet również stwierdza się zależność geograficzną w odniesieniu do wzrostu bądź spadku liczby nowych zachorowań. Od lat dwudziestych XX wieku obserwuje się zwiększoną zachorowalność na raka okolicy zapierściennej u kobiet, co ma związek z anemią z niedoboru żelaza (zespół Plummera-Vinsona) [18]. Profilaktyczne

dodawanie żelaza do pieczywa w krajach anglo-saskich pozwoliło zredukować częstość występowania tej choroby, a w konsekwencji doprowadziło do redukcji zachorowań na raka tej okolicy [101]. Z drugiej strony, zwiększony odsetek kobiet palących doprowadził do wzrostu zachorowalności kobiet na raka krtaniowej części gardła, co potwierdzają autorzy ze Szwecji [102]. W Polsce obserwuje się tendencję wzrostową zachorowalności u mężczyzn, co potwierdzają polscy autorzy. Nie stwierdza się podobnego trendu u kobiet [4, 103-106]. W badanym przez nas materiale przeważali mężczyźni (87,7%) a stosunek M:K wyniósł 7,1:1. We wszystkich zestawieniach raka krtaniowej części gardła również przeważali mężczyźni, M:K 4,04:1 (Sewnaik i wsp.), 3,4:1 (Hoffman i wsp.). W zestawieniach polskich przewaga liczebna mężczyzn była bardzo znaczna. Stosunek M:K wyniósł 7,09:1 (Bień i wsp. – zestawienie z kilku ośrodków), 11,7:1 (Sieczka i wsp.), 12,2:1 (Sowa i wsp.), 14,1:1 (Rzewnicki i wsp.) [4, 104-108]. W naszym materiale nie zaobserwowaliśmy znamiennej tendencji w odniesieniu do zmiany stosunku liczby mężczyzn do kobiet w przedziałach 10-letnich. Najmłodszy wśród naszych pacjentów miał 24 lata, najstarszy 94 lat, oboje tych pacjentów to były kobiety. Mediana wieku wyniosła 58,1 lat, a najwięcej zachorowań stwierdzono w szóstej dekadzie życia, zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet. Podobny rozkład wieku prezentują polscy autorzy, zaś w doniesieniach z USA i z Holandii mediana wieku była nieco wyższa (64,3 i 62 lata) a pacjenci najczęściej chorowali w siódmej dekadzie życia [4, 106, 109-112]. W związku z obniżającym się wiekiem osób palących papierosy niektórzy autorzy obserwują spadek średniej wieku zachorowania na raka krtaniowej części gardła, [113] co nie zostało potwierdzone w doniesieniach polskich ani naszym badaniu [4, 108].

Palenie tytoniu stanowi główną przyczynę powstania raka krtaniowej części gardła. Zmiany w błonie śluzowej prowadzące do rozwoju nowotworu zachodzą pod wpływem kancerogennych substancji dymu wdychanego podczas palenia. Wiele badań potwierdza istotnie zwiększoną zachorowalność

oraz umieralność na raka krtaniowej części gardła w porównaniu do osób niepalących. Ponadto wykazuje się związek między liczbą wypalanych papierosów, jakością tytoniu, okresem palenia oraz współistnieniem innych czynników, takich jak nadużywanie alkoholu, czynniki szkodliwe jako ekspozycja zawodowa, przede wszystkim z azbestem [99, 100, 114-116]. Palenie tytoniu u osób nienadużywających alkoholu powoduje istotny wzrost ryzyka zachorowania na raka krtaniowej części gardła. Do tego ryzyko rośnie wraz z ilością wypalonego tytoniu, którą dla papierosów określa się liczbą tzw. paczkolet [116], czyli umowną wartość określającą ilość wypalanych papierosów w ciągu życia, a uzyskanej przez pomnożenie wypalonych paczek papierosów na dobę przez liczbę lat trwania nałogu [117]. Orientacyjnie przelicza się ilość tytoniu w zależności od jego rodzaju według schematu: 1 papieros to 1 gram tytoniu, 1 pełna fajka to 2,5 gram tytoniu a 1 cygaro to 3 g tytoniu [100]. Stwierdza się również zależność między rodzajem wypalanych papierosów a wzrostem zachorowalności. Ryzyko raka krtaniowej części gardła rośnie u osób wypalających papierosy bez filtra (indyjskie bidi) lub własnoręcznie skręcane [115, 118, 119]. Istotnie zwiększone ryzyko występuje również u osób żujących a nie palących tytoń (indyjskie Khaini, Mawa, Pan i Zarda), a także żujących pieprz betelowy, bardzo charakterystyczny dla Indii [119]. Badania wykazują wzrost zachorowalności u biernych palaczy, dlatego tak ważne jest ograniczanie miejsc, w których palenie jest dozwolone [116]. Ryzyko zachorowania na raka gardła u byłych palaczy jest nadal średnio o 30% wyższe w porównaniu do osób niepalących [118]. Nie wykazano statystycznie znamiennej zależności między rzuceniem palenia po leczeniu a długością życia [120]. W naszym opracowaniu 96% pacjentów paliło nałogowo papierosy.

Drugim, niezależnym od palenia papierosów, czynnikiem wpływającym na powstanie raka krtaniowej części gardła jest nadużywanie alkoholu (zakładając dziennie spożycie ponad 13 g czystego etanolu). Rodzaj alkoholu nie ma wpływu na ryzyko zachorowania [121, 122]. Połączony efekt

alkoholu i palenia papierosów na kancerogenezę ma charakter multiplikatywny a nie addytywny [100]. Negatywny wpływ na przeżycie ma kontynuacja picia alkoholu po leczeniu raka [120]. W badanej przez nas grupie 34,9% osób potwierdziło nadużywanie alkoholu, a czynnik ten miał istotny statystycznie wpływ na rokowanie. Bardzo prawdopodobne jest, że ten odsetek był jeszcze wyższy, natomiast retrospektywna ocena nie pozwala na inną interpretację wyniku.

O ile wpływ wyżej omówionych nałogów na powstanie raka jest od wielu lat dobrze znany, o tyle ustalenie innych czynników jest dosyć trudne. Trudność polega między innymi na wykluczeniu wpływu palenia i picia alkoholu u osób chorych, biorąc pod uwagę fakt, że większość pacjentów z rakiem krtaniowej części gardła to właśnie osoby palące i pijące. Niemniej jednak powstało wiele prac wskazujących na pewne czynniki zwiększające ryzyko kancerogenezy. W swoim opracowaniu Boffetta i wsp. ustalili, że robotnicy niewykwalifikowani, pracownicy hut, cementowni i kamieniołomów są bardziej narażeni na raka krtaniowej części gardła [114]. Większą zachorowalność u osób pracujących fizycznie oraz u rolników potwierdzili w Polsce Rzewnicki i wsp. [110]. Podobnie sytuacja odnośnie wykonywanej pracy przedstawia się w naszym opracowaniu – tylko 6,7% z badanej grupy miało wykształcenie wyższe. Pozostałe osoby to pracownicy fizyczni i rolnicy a także emeryci i renciści. Natomiast wśród kadry zarządzającej, pracowników administracji, strażaków ryzyko zachorowania jest mniejsze [114]. Według Gustavssona i wsp., ekspozycja na benzopiren, opary spawalnicze oraz azbest zwiększa ryzyko zachorowania na raka krtaniowej części gardła. Ten wpływ jest niezależny od palenia papierosów i nadużywania alkoholu a jest zależny od czasu trwania narażenia [99, 123]. Co ciekawe, w tym samym opracowaniu wykazano, że pracownicy tartaku są mniej narażeni na raka krtaniowej części gardła. Najprawdopodobniej wynika to z faktu istnienia zagrożenia pożarowego i przestrzegania zakazu palenia w miejscu pracy a nie ochronnego wpływu pyłu drzewnego. Już u niepalących

pracowników tartaku ryzyko rozwoju raka jest większe niż w populacji osób niepalących. Wśród innych czynników zwiększających ryzyko raka wymienia się zawodową ekspozycję na formaldehyd, opary w fabryce tekstyliów oraz pył węglowy w kopalniach [124, 125]. Stwierdzono również zwiększoną zachorowalność u osób używających do palenia w piecach domowych węgla a w mniejszym stopniu drewna [126].

Od wielu lat zwraca się uwagę na dziedziczną skłonność do rozwoju raka. W badaniu Mority i wsp., u 39% osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nowotworu złośliwego górnych dróg oddechowych i górnego odcinka przewodu pokarmowego (Upper Aero-Digestive Tract – UADT) stwierdzono rozwój drugiego nowotworu pierwotnego również w regionie UADT [127]. Coraz więcej publikacji porusza temat mutacji genetycznych, jako mogących mieć wpływ na rozwój raka. Polimorfizm dehydrogenazy alkoholowej 1B, 1C i dehydrogenazy aldehydowej 2 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem raka regionu UADT w związku z wolniejszym metabolizmem etanolu w wątrobie a przez to ze zwiększonym stężeniem toksycznych produktów jego przemiany w surowicy [128, 129]. Również mutacja genu kodującego białko p53 może mieć związek z występowaniem raka krtaniowej części gardła [130]. We wczesnych guzach krtaniowej części gardła Cromer i wsp. znaleźli 119 zmutowanych genów, podczas gdy takich genów nie znaleźli w tkankach zdrowych [131]. W swoim doniesieniu Pyd i wsp. wiążą częstsze występowanie tej choroby u osób z grupą krwi A1B [132]. Dotychczasowe badania nie potwierdzają jednoznacznie wartości prognostycznej obecności wirusa HPV czy białka p16 w przypadku raka krtaniowej części gardła [133-135]. Również wiedza na temat wpływu refluku żołądkowo-przełykowego na rozwój raka krtaniowej części gardła jest niewystarczająca [136, 137]. Trwają badania nad możliwością wykorzystania pewnych substancji jako chemoprewencji nowotworów (retinoidy, kurkuma, zielona herbata), jednak dotychczas nie znaleziono leku wystarczająco skutecznego i bezpiecznego, który miałby zapobiegać

ponownemu wystąpieniu nowotworu złośliwego. Związki z grupy retinoidów, mimo pewnych pozytywnych efektów, w dłuższym okresie stosowania mogą prowadzić do kumulowania się działań niepożądanych a w przypadku ich odstawienia do ponownego rozwoju zmian dysplastycznych [138-140]. Niektóre badania epidemiologiczne wskazują na pozytywny wpływ pewnych nawyków żywieniowych na zapobieganie powstania nowotworów (spożywanie warzyw i owoców, ryb, olejów roślinnych a ograniczenie spożycia masła) [141]. Należy jednak podchodzić do tego typu doniesień z dystansem, biorąc pod uwagę dostępność takiej diety i to, że rak krtaniowej części gardła dotyka najczęściej osoby ze środowisk o niskim statusie społeczno-ekonomicznym.

Krtaniowa część gardła znajduje się na pograniczu drogi pokarmowej oraz oddechowej, dlatego objawy raka tej okolicy będą związane głównie z połykaniem. Wczesne symptomy nowotworu mogą wskazywać na typowe zapalenie gardła, co często bywa lekceważone przez pacjentów, a podanie antybiotyku, zmniejszając chwilowo nasilenie objawów, dodatkowo przyczynia się do opóźnienia rozpoznania i wdrożenia leczenia [142-144]. Najczęstszym objawem raka krtaniowej części gardła to zaburzenia połykania oraz guz na szyi. Obecność tych objawów w chwili rozpoznania ocenia się na 46-72% [103-105, 109, 111, 145, 146]. Ten fakt potwierdziła nasza analiza – w badanym materiale dysfagię i guz stwierdzono u ponad połowy pacjentów. Wśród innych częstych objawów wymienia się: ból przy połykaniu, *fetor ex ore* i krwiotłucie. W przypadkach bardziej zaawansowanych, z zajęciem krtani, może dołączyć się chrypka, kaszel i duszność. Dysfagia i odynofagia prowadzą do zaburzeń w odżywianiu a w konsekwencji do ubytku masy ciała. Rzadszym objawem świadczącym zwykle o naciekanii gałęzi wewnętrznej nerwu krtaniowego górnego, a przez to o większym zaawansowaniu choroby, jest otalgia [142]. Z wieloośrodkowego zestawienia Hoffmana i wsp., obejmującego grupę prawie 3000 pacjentów, wynika, że u 30% osób z wczesnym rakiem krtaniowej

części gardła występowały jedynie objawy podobne do tych występujących w przypadku refluksu żołądkowo-przełykowego [111]. Większość pacjentów zgłaszało się do lekarza z więcej niż jednym objawem. Czas ich trwania zawierał się w przedziale od 2 miesięcy do 2 lat [109, 111, 143-146].

Nowotwory złośliwe krtaniowej części gardła to w zdecydowanej większości raki płaskonabłonkowe, stanowiące ponad 98%. Z innych rodzajów raka należy wymienić: raka płaskonabłonkowego bazaloidnego, raka wrzecionowatokomórkowego, raka drobnokomórkowego, raka nierogowaciejącego nieodróżnicowanego (dawniej nazywanego nabłoniakiem limfatycznym – zwykle występujący w nosowej części gardła), raka wywodzącego się z małych gruczołów ślinowych [147-150]. W naszym materiale stwierdziliśmy jeden przypadek raka bazaloidnego, a w pozostałych przypadkach raka płaskonabłonkowego o różnym stopniu zaawansowania.

Najczęstszą lokalizacją raka krtaniowej części gardła jest zachyłek gruszkowaty, następnie okolica zapierściennej i tylna ściana gardła. W naszym opracowaniu było 139 przypadków (70,9%) raka zachyłka gruszkowatego, 16 (8,1%) nowotworów okolicy zapierściennej i 12 (6,1%) tylnej ściany gardła. W 29 przypadkach (14,7%) nowotwór zajmował więcej niż jedną okolicę. W opracowaniach zagranicznych rak lokalizował się w zachyłku gruszkowatym w 64,5-86%, w okolicy zapierściennej 6,2-18% oraz na tylnej ścianie gardła w 7,9-12,9% [111, 145, 151, 152]. Inoue i wsp. w badaniu z 1972 r. stwierdzili istotnie większą częstość raka w okolicy zapierściennej sięgającą 27,7% z bardzo dużą przewagą kobiet (K:M 47:2) [153]. Polscy autorzy wskazują na lokalizację raka w zachyłku gruszkowatym w 76,5-91% , w okolicy zapierściennej 4,4-13,2%, na tylnej ścianie gardła 4,4-10,2% [4, 104, 105, 109, 110, 154-156]. Michaels i wsp. wskazują na fakt zajęcia przez nowotwór więcej niż jednej lokalizacji w krtaniowej części gardła, co utrudnia porównywanie wyników [157].

Wszyscy autorzy są zgodni co do tego, że pacjenci zgłaszają się w znacznym stopniu zaawansowania, co znacznie ogranicza możliwości

wyleczenia. Trudności porównawcze wynikają z różnic stosowanych systemów do określania stopnia zaawansowania. Największa różnica występuje między czwartą (1987) a piątą (1997) edycją klasyfikacji TNM Międzynarodowej Unii na rzecz Kontroli Raka [158]. W naszym opracowaniu pacjenci w I stopniu zaawansowania stanowili 6,1%, w II 12,7%, w III 21,4%, w IV 59,8%. U pięciu pacjentów przyjętych do szpitala stwierdzono guz płuca. Mimo to poddano ich leczeniu chirurgicznemu guza pierwotnego. Następnie u 2 z nich wykonano częściową resekcję płuca z ogniskiem przerzutowym. W opracowaniach zagranicznych stopień zaawansowania określono jako I w 4,2-5%, II w 5-9,9% , III w 17,3-38%, IV w 39-74% [111, 112, 145, 151, 152, 159]. W analizach polskich także przeważają nowotwory w III i IV stopniu zaawansowania [106, 109, 110, 143, 154-156]. Również zaawansowanie miejscowe i regionalne było znaczne w większości przypadków w momencie przyjęcia do szpitala, zarówno wśród prezentowanych w piśmiennictwie polskim jak i zagranicznym. Guzy T3 i T4 stwierdzano w 54-97%, natomiast węzły chłonne N1-N3 w 55-76% [4, 103-105, 145, 153, 155]. Podobnie przedstawia się to w naszym materiale. Autorzy doniesień na temat raka krtaniowej części gardła zwracają uwagę na problem rosnącej liczby przypadków zaawansowanych na przestrzeni ostatnich 30 lat [4, 103, 107].

W badanej przez nas grupie zanotowaliśmy 33 przypadki drugich nowotworów pierwotnych (16,8%). Częstość występowania drugiego nowotworu pierwotnego w przypadku raków regionu głowy i szyi określa się na poziomie 15-25%. Guzy synchroniczne stanowią do 10%, natomiast w każdym kolejnym roku po leczeniu prawdopodobieństwo pojawienia się kolejnego nowotworu rośnie o 4-6% [5]. Drugi pierwotny nowotwór rozwija się najczęściej w obrębie UADT, co potwierdzają nasze obserwacje. Do rzadszych lokalizacji zalicza się dolną część przełyku, jelito grube oraz pęcherz moczowy. Tak jak w przypadku pierwotnych nowotworów

złośliwych regionu głowy i szyi, drugi nowotwór to zwykle rak płaskonabłonkowy (86%), rzadziej stwierdza się raka gruczołowego [160].

Niektórzy autorzy podkreślają znaczenie lokalizacji pierwotnego ogniska dla częstości wystąpienia guza wtórnego. Tak więc, drugi nowotwór częściej rozwija się w przypadku raka gardła środkowego i dolnego, a rzadziej u pacjentów z rakiem krtani [161]. Inne badania wskazują na mniejszą częstość występowania drugiego nowotworu pierwotnego wśród pacjentów z rakiem krtaniowej części gardła (5-6%) w porównaniu do pacjentów z rakiem krtani (9-13%). Może to być jednak związane z krótszym przeżyciem chorych po leczeniu pierwotnym raka krtaniowej części gardła [160, 162].

Kluczowymi elementami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego pozostaje nadal skrupulatnie zebrany wywiad, badanie fizykalne oraz samoświadomość i czujność pacjenta względem możliwych objawów wtórnego nowotworu, zwłaszcza w przypadkach lokalizacji poza szyją i klatką piersiową. Część autorów uważa, że podstawowym badaniem w ramach wstępnej diagnostyki powinna być tomografia komputerowa klatki piersiowej. Miałoby to na celu wcześniejsze wykrycie ewentualnego przerzutu lub drugiego ogniska pierwotnego [163]. Dodatkowo, niektóre ośrodki poszerzyły wstępne postępowanie w przypadku raka regionu głowy i szyi o panendoskopię (laryngo-broncho-ezofagoskopię), gdyż nawet w 9-14% przypadków stwierdza się synchroniczne ogniska nowotworowe [164]. Wystąpienie drugiego nowotworu pierwotnego znacznie redukuje możliwość uzyskania 5-letniego przeżycia, nawet do 3% w przypadku stwierdzenia go w przełyku i do 2% przy drugim ognisku w płucu [92, 165]. Należy podkreślić, że ryzyko rozwoju drugiego nowotworu pierwotnego jest tym większe im dłuższy jest okres przeżycia pacjenta. Dlatego obecnie jedyną możliwością prewencji jest zaprzestanie palenia papierosów i picia alkoholu, w czym znaczącą rolę powinno odgrywać środowisko medyczne.

5.2. Omówienie sposobów leczenia

Żadna z metod leczenia raka krtaniowej części gardła stosowana pojedynczo (radioterapia, chemioterapia, chirurgia) nie daje zadowalających wyników [145, 151]. Sposób leczenia jest uzależniony przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu. Prowadzone są badania zmierzające do poprawy wyników leczenia, jak również dążące do możliwie największego ograniczenia jego złych skutków, a przede wszystkim do zachowania narządu.

Przypadki raka krtaniowej części gardła T1 i T2 są rzadkie. Zdecydowana większość pacjentów zgłasza się do lekarza w znacznym stopniu zaawansowania. Niektóre egzofityczne, o niewielkiej rozległości guzy mogą być z powodzeniem leczone wyłącznie napromienianiem z ewentualną operacją węzłową w przypadku powiększenia regionalnych węzłów chłonnych [166-168]. Pameijer i wsp. stwierdzili, wykorzystując tomografię komputerową, że guzy o objętości większej niż 6,5 ml, czyli średnicy >2,5 cm, charakteryzują się gorszym rokowaniem w porównaniu do tych mniejszych [169]. W analizie Mdura i wsp. jedynym czynnikiem, który mógłby mieć wpływ na pogorszenie wyników radioterapii to lokalizacja guza w dnie zachyłka gruszkowatego [166]. Do leczenia wczesnych raków krtaniowej części gardła stosowano również chirurgię oszczędzającą. Laccourreya i wsp. z powodzeniem wykonywali nadpierzścienną hemilaryngofaryngektomię u pacjentów z zajęciem przedniej, bocznej, przyśrodkowej ściany zachyłka gruszkowatego lub fałdu nalewkowo-nagłośniowego. Naciek dna zachyłka gruszkowatego, dodatnie marginesy chirurgiczne oraz naciek tylnej ściany gardła wiązały się z pogorszeniem wyników leczenia. U 97% leczonych przez niego pacjentów zastosowano adiuwantową chemioterapię a około połowę poddano uzupełniającej radioterapii. Ten schemat terapeutyczny pozwolił u większości pacjentów na pozostawienie funkcji krtani, a kontrolę stanu miejscowego oceniono na

90,4% [170-174]. Steiner z dobrym skutkiem usuwał guzy krtaniowej części gardła laserem CO₂ z dojścia przez jamę ustną z zachowaniem ważnych struktur krtani. Uzyskał on kontrolę miejscową na poziomie 87% a 5-letnie całkowite przeżycie wyniosło dla zaawansowania I i II 71% a dla III i IV 47% [175, 176]. Zarówno Laccourreye jak i Steiner operowali wskazanymi technikami wybrane przypadki nowotworów o zaawansowaniu T3 i T4a. Nadgłośniową hemilaryngofaryngektomię w wyselekcjonowanych przypadkach raka krtaniowej części gardła z sukcesem wykonywali Chevalier i wsp. [177]. Subtotalna laryngektomia metodą Pearsona lub inne z ewentualną rekonstrukcją mogą dawać dobre rezultaty odnośnie wyleczenia i zachowania funkcji krtani w wybranych przypadkach raka krtaniowej części gardła i przezgłośniowego raka krtani [178-180]. W przypadkach mało zaawansowanych endoskopowa mikrochirurgia laserowa zapewnia porównywalne wyniki onkologiczne oraz szybszy powrót do zdrowia po operacji w porównaniu z zabiegami z dojścia zewnętrznego [181]. W analizowanej przez nas grupie u 5 pacjentów zastosowano operacje częściowe gardła lub gardła i krtani w przypadku lokalizacji raka na przyśrodkowej ścianie zachyłka gruszkowatego i fałdzie nalewkowo-nagłośniowym – 4 przypadki a w jednym przypadku usunięto raka tylnej ściany gardła (z dojścia przez faryngotomię boczną). W 3 przypadkach wykonano ponadto operację węzłową a w 4 dodatkowo zastosowano radioterapię. Wyniki onkologiczne w tych przypadkach były bardzo dobre. 4 pacjentów przeżyło ponad 9 lat po zabiegu.

Nowe techniki chirurgiczne stosowane z powodzeniem od drugiej połowy XX wieku do rekonstrukcji gardła znacznie zredukowały powikłania związane z resekcją oraz umożliwiły leczenie chirurgiczne przypadków bardziej zaawansowanych [182]. Generalną zasadą rekonstrukcji gardła jest odzyskanie ciągłości drogi pokarmowej oraz wygojenie rany. Wykonując procedurę rekonstrukcyjną po całkowitej laryngofaryngektomii powinno się ponadto mieć na uwadze fakt, że ponad połowa pacjentów umrze z powodu

nawrotu lub progresji choroby w stosunkowo krótkim czasie po leczeniu. Celem takiego postępowania powinno być zagwarantowanie racjonalnej jakości życia przy możliwie najkrótszym okresie pooperacyjnym [183]. Dlatego metoda jest uzależniona od stanu miejscowego a także od możliwości danego ośrodka zajmującego się leczeniem raka krtaniowej części gardła [184].

Typowe leczenie w stadium III i IV raka krtaniowej części gardła polega na usunięciu krtani i części gardła w przypadkach kwalifikujących się do resekcji, z uzupełniającą radioterapią. Wśród naszych 127 pacjentów poddanych leczeniu chirurgicznemu ogniska pierwotnego takie postępowanie było stosowane najczęściej (98 przypadków, 77,1%). 9 operacji poszerzono o rekonstrukcję ubytku gardła płatem skórno-mięśniowym z mięśnia piersiowego większego. U 16 pacjentów (12,5%) po wykonanej faryngolaryngektomii nie zastosowano uzupełniającej radioterapii z powodu: przetoki gardłowo-skórnej (3 przypadki), braku zgody na kontynuację leczenia (4), zgonu pacjenta (2), drugiej operacji usunięcia części płuca z guzem przerzutowym (2). W 4 przypadkach (3,1%) zastosowano jedynie całkowitą laryngektomię z częściową fryngektomią i uzupełniającą radioterapią, zaś w kolejnych 4 przypadkach wykonano całkowitą laryngektomię z częściową faryngektomią bez radioterapii z powodu przetoki. 5 operacji częściowych gardła i krtani jako leczenie podstawowe omówiono wcześniej.

W materiale Eckela i wsp. raki we wczesnym stopniu zaawansowania nienaciekające chrząstki pierścieniowatej lub tarczowatej usuwano laserem z dojścia przez jamę ustną lub wykonywano częściową laryngofaryngektomię z dojścia zewnętrznego. W przypadkach bardziej zaawansowanych standardowo wykonywano całkowitą laryngektomię, częściową laryngektomię, hemityreoidektomię po stronie guza z pierwotnym zamknięciem ubytku gardła. U pacjentów z zajęciem tylnej ściany gardła stosowano całkowitą laryngofaryngektomię, całkowitą lub częściową

tyreoidektomią oraz rekonstrukcję ubytku unaczynionym fragmentem jelita cienkiego. W przypadku znacznego zaawansowania wykonywano całkowitą laryngofaryngektomię oraz technikę rekonstrukcji typu *gastric pull-up*. U wszystkich pacjentów wykonano obustronną operację węzłową, odroczoną o 2 tygodnie w przypadkach częściowej resekcji gardła w celu uniknięcia wytworzenia się przetoki ślinowej [159]. W materiale Pingree i wsp. i Hoffmana i wsp. ponad połowa pacjentów miała wykonaną całkowitą laryngektomię z częściową faryngektomią z operacją węzłową i uzupełniającą radioterapią. Operację węzłową wykonywano tym częściej im wyższy był stopień zaawansowania. W niewielkim odsetku wykonano operację częściowe gardła. Pozostałych pacjentów poddano chemio- lub chemioradioterapii [111, 152]. Clark i wsp. przedstawili wyniki leczenia 138 pacjentów z rakiem krtaniowej części gardła lub szyjnej części przełyku, u których wykonano całkowitą laryngofaryngektomię z rekonstrukcją gardła. W przypadkach częściowego ubytku gardła po usunięciu nowotworu najczęściej stosowali rekonstrukcję płatem z mięśnia piersiowego większego oraz unaczynionym płatem z przedramienia. Jeżeli ubytek obejmował cały przekrój gardła, do rekonstrukcji wykorzystano fragment jelita cienkiego, płat powięziowy z uda oraz interpozycję żołądka [185]. W badanej grupie Sieczki i wsp. wykonano 89 laryngofaryngektomii z operacją węzłową. Drogę pokarmową rekonstruowano płatem skórno-mięśniowym z mięśnia piersiowego większego, płatem językowym, nagłośnią oraz ślinianką podżuchwową. U 82 pacjentów poszerzono leczenie o uzupełniającą radioterapię po operacji i w 7 przypadkach przed operacją [104]. Hinerman i wpsl. sugerują, że pacjenci z guzem o zaawansowaniu T4 z naciekaniem chrząstki oraz ci, u których wykonano tracheotomię przed leczeniem powinni być kwalifikowani do laryngektomii z faryngektomią z uzupełniającą radioterapią [167].

Dotychczas nie ma powszechnie przyjętego schematu postępowania z węzłami chłonnymi szyi w przypadku raka krtaniowej części gardła. Rozbieżności występują w odniesieniu do kwestii rozległości resekcji,

operacji węzłowej jedno- czy obustronnej a także konieczności wykonania operacji w przypadkach klinicznego zaawansowania N0 [186-189]. W naszym materiale standardowo wykonywano operację węzłową po stronie guza w przypadku powiększonych węzłów chłonnych a od lat dziewięćdziesiątych również w przypadku węzłów N0, natomiast obustronnie jedynie w przypadku obustronnie powiększonych węzłów.

Przerzuty do węzłów chłonnych w przypadku raka krtaniowej części gardła występują częściej niż w rakach innych regionów głowy i szyi, jak również ich częstość i sposób powstania jest uzależniony od lokalizacji w krtaniowej części gardła [190]. Nawet niski stopień zaawansowania miejscowego (T1 i T2) wiąże się ze znacznym ryzykiem przerzutów regionalnych oraz wysoką częstością mikroprzerzutów, w zależności od opracowania od 20% do nawet powyżej 50% [186, 191-193]. Buckley i wsp. w swoim materiale stwierdzili obecność przerzutów w węzłach szyi w zaawansowaniu N0 w 36% po stronie guza a także w 27% po stronie przeciwnej [194]. Sieczka i wsp. wykryli obecność przerzutów w klinicznie niepowiększonych węzłach chłonnych aż w 71% [104]. W naszym materiale stwierdziliśmy w 32,2% obecność przerzutów w niemacalnych węzłach chłonnych. W materiale Buckleya i wsp. wszystkie przerzuty w przypadku węzłów N0 i N1 znaleziono w poziomach II, III, IV i VI. Nawet w przypadkach powiększonych węzłów chłonnych poziomy I i V były rzadko zajęte przez nowotwór [195]. Badania porównujące różne chirurgiczne podejścia do węzłów chłonnych szyi wskazują, że operacja radykalna nie jest bardziej efektywna niż operacja radykalna zmodyfikowana [196]. Operacje selektywne i zmodyfikowane zachowują w stopniu dużo bardziej zadowalającym dla pacjenta czynność obręczy barkowej [197]. Operacja radykalna zmodyfikowana powinna być stosowana w przypadku zaawansowania regionalnego N1 i N2 [195]. Wyniki Buckleya i wsp. wskazują na zasadność zastosowania elektywnej operacji węzłowej obejmującej poziomy II do IV. Należy ponadto zwrócić uwagę na fakt, że

boczna ściana zachyłka nie posiada połączeń limfatycznych ze stroną przeciwną, a w związku z tym obecność przeciwstronnych mikroprzerzutów stwierdza się bardzo rzadko, co ogranicza konieczność wykonania operacji węzłowej po stronie przeciwnej do guza [198]. Z drugiej strony, częstość występowania obustronnych przerzutów węzłowych dla guzów obustronnych lub bliskich linii środkowej ciała sugeruje konieczność wykonania operacji elektywnej po stronie przeciwnej do guza. Można rozważyć usunięcie poziomu VI w przypadkach zajmujących podgłośnie, dno zachyłka gruszkowatego oraz okolicę zapierścienną [194, 195]. Obustronną operację węzłową wykonano u 5 naszych, u których węzły chłonne były powiększone po stronie przeciwnej do guza. Sporną kwestią pozostaje usuwanie ślinianki podżuchwowej z poziomem pierwszym węzłów chłonnych z uwagi na minimalne ryzyko mikroprzerzutów do tej okolicy [195]. W badanym przez nas materiale nie stwierdziliśmy ani jednego przypadku przerzutu do węzłów poziomu I. Tak więc z onkologicznego punktu widzenia usuwanie ślinianki podżuchwowej wydaje się być nieuzasadnione. Badanie Joo i wsp. wskazuje na obecność przerzutów do ipsilateralnych węzłów przytchawiczych w 22%, dlatego zalecają rutynową resekcję tych węzłów w przypadkach powiększonych węzłów chłonnych szyi [199]. Inni autorzy wskazują raczej na konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań w odniesieniu do resekcji węzłów przytchawiczych [200].

Już wiele lat temu udowodniono, że leczenie chirurgiczne uzupełnione o radioterapię poprawia wyniki leczenia w porównaniu do samej chirurgii [201]. Natomiast uzupełniająca radioterapia zastosowana po operacji daje większy odsetek wyleczeń niż radioterapia przedoperacyjna [202]. Aktualnie trwają badania mające na celu zastąpienie chirurgii chemioradioterapią z założeniem zaoszczędzenia funkcjonującej krtani. Randomizowane badanie porównujące leczenie chirurgiczne z chemioradioterapią w zaawansowanych przypadkach raka krtani i krtaniowej części gardła przedstawił Lefebvre i wsp. [203]. Jedną grupę pacjentów poddano leczeniu chirurgicznemu z

uzupełniającą radioterapią, zaś w drugiej zastosowano indukcyjną chemioterapię (cis-platyna i 5-fluorouracyl). Pacjentów z pozytywną reakcją na cytostatyki poddano radioterapii, a tych bez odpowiedzi – chirurgii. Wyniki wskazały na podobne całkowite przeżycie w obu grupach. Natomiast funkcjonującą krtani udało się zachować u 59% pacjentów, którzy przeżyli 5 lat po chemioradioterapii. Jest to pierwsza randomizowana analiza potwierdzająca możliwość zastosowania chemioradioterapii w celu zaoszczędzenia narządu w rakach zaawansowanych. Odmienne wyniki przedstawili Beauvillain i wsp. w 1997 r. również w randomizowanej analizie [204]. Porównali oni dwie grupy chorych, u których zastosowano: chemioterapię (cis-platyna, 5-fluorouracyl) plus radioterapię w pierwszej grupie oraz chemioterapię, chirurgię i uzupełniającą radioterapię w drugiej. Całkowite przeżycie było lepsze w grupie pacjentów leczonych chirurgicznie. Z tej analizy wynika, że zastępowanie chirurgii chemioradioterapią nie powinno być standardem postępowania w zaawansowanych nowotworach. W innych badaniach wykazano większą skuteczność jednoczasowej chemioradioterapii w porównaniu do samej radioterapii w leczeniu raka krtaniowej części gardła [205-208]. Ponadto indukcyjna chemioterapia w porównaniu do jednoczasowej chemioradioterapii daje gorsze wyniki, natomiast chemioterapia nie poprawia wyników leczenia u osób powyżej 70 roku życia (według metaanalizy Pignona i wsp.) [209]. Obecność dodatniego marginesu chirurgicznego lub pozatorebkowy naciek węzła chłonnego, czyli czynniki gorszego rokowanie, są szczególnym wskazaniem do bardziej agresywnego leczenia, czyli zastosowania cytostatyków i uzupełniającej radioterapii po leczeniu chirurgicznym [210].

Powikłania chirurgicznego leczenia raka krtaniowej części gardła mają niezwykle istotne znaczenie dla przebiegu choroby a także jakości życia pacjenta. Zaawansowany wiek, zwykle zły stan odżywienia związany z przewlekłym nadużywaniem alkoholu i paleniem papierosów oraz choroby przewlekłe a także rozległa resekcja z ewentualną rekonstrukcją to czynniki,

które negatywnie wpływają na przebieg po leczeniu choroby nowotworowej. Śmiertelność po laryngektomii całkowitej sięga 2% i związana jest zwykle z ogólnym stanem chorego [211]. Dwóch pacjentów z analizowanej przez nas grupy (1,5%) zmarło w okresie okołoooperacyjnym w wyniku uogólnionej zatorowości i zatorowości płucnej.

Przetoka gardłowo-skórna jest najczęstszym powikłaniem laryngektomii całkowitej z faryngektomią a jej częstość mieści się w szerokich granicach między 0% a 44% w zależności od zastosowanej metody leczenia [145, 212-216]. W analizowanym materiale przetokę stwierdzono u 41 pacjentów (32,2%). Pojawienie się przetoki wiąże się z wydłużeniem hospitalizacji, opóźnieniem rozpoczęcia uzupełniającej radioterapii a także ze wzrostem kosztów leczenia [214]. Bierze się pod uwagę wiele czynników predysponujących do powstania tego powikłania, przede wszystkim przedoperacyjną radioterapię i w mniejszym stopniu inne, takie jak wcześniejsza tracheotomia, pooperacyjny niski poziom hemoglobiny, technika rekonstrukcyjna, dodatni margines chirurgiczny czy stan odżywienia [213, 214]. Najistotniejszym czynnikiem wpływającym na proces prawidłowego gojenia się rany jest przedoperacyjna radioterapia. Różnica między odsetkiem przetok gardłowo-skórnych u pacjentów poddanych wcześniej radioterapii w porównaniu do leczonych pierwotnie chirurgicznie w badaniu Gullane i wsp. wyniosła 32% (odpowiednio 12% i 44%) a w materiale Clarka wsp. 14% (odpowiednio 26% i 40%) [185, 215]. Najprawdopodobniej więcej niż jeden czynnik ma związek z powstaniem przetoki, co pozostaje trudne do oceny [213]. Leczenie małych przetok polega na codziennej zmianie opatrunków z usuwaniem tkanki martwiczej, natomiast większe ubytki w ścianie gardła zamyka się chirurgicznie przy użyciu różnego rodzaju płatów [55, 214, 217, 218]. Związek między powstaniem przetoki a zakażeniem rany nie jest jednoznaczny. Herranz i wsp. zadają pytanie: „Co powstaje pierwsze? Zakażenie rany czy przetoka?” Uważa, że samo zakażenie rany nie może być wystarczająco istotne, żeby wywołać

powstanie przetoki, a raczej takie czynniki jak rozległość resekcji czy technika chirurgiczna mają większe znaczenie w jej powstaniu [219]. Innym powikłaniem jest rozejście się rany pooperacyjnej czy martwica przeszczepionego płata [220]. Również w tym przypadku niezwykle istotnym czynnikiem rokowniczym jest przedoperacyjna radioterapia. W materiale Singha i wsp. odsetek tego powikłania wyniósł odpowiednio 37,9% dla pacjentów operowanych po radioterapii oraz 21% wśród pacjentów poddanych pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu [221]. Takie powikłania jak chłonnokotok czy uszkodzenia nerwów są rzadkie [219]. Wśród naszych pacjentów stwierdziliśmy jeden przypadek chłonnokotoku, który musiał być zaopatrzony chirurgicznie oraz jeden przypadek porażenia nerwu podjęzykowego. Niezwykle istotnym dla jakości życia pacjenta jest zachowanie funkcji połykania po chirurgicznym usunięciu raka. Zdolność do przyjmowania pokarmów stałych lub półpłynnych nawet po rozległych resekcjach z rekonstrukcją gardła udaje się uzyskać nawet u ponad 90% pacjentów [159]. W materiale Clarka i wsp. częstość zwężeń przełyku była uzależniona od wielkości ubytku gardła, obejmującego część bądź całość obwodu, i wyniosła odpowiednio 8 i 24% [185]. W przypadku zastosowania chemioradioterapii jako leczenia pierwotnego częstość zwężeń przełyku może sięgać nawet 30% [205]. Zwężenie przełyku wymagające poszerzania stwierdzono u 22 pacjentów leczonych przez nas chirurgicznie (17,3%). Celem polepszenia połykania najczęściej wykonuje się poszerzenie przełyku dilatatorami w znieczuleniu ogólnym. Powtarzanie tej procedury nie prowadzi do satysfakcjonującej poprawy funkcji [222]. W przypadku znacznych zwężeń przełyku część autorów wykorzystuje płat naramiennie-piersiowy do odtworzenia drożności drogi pokarmowej [223, 224]. Kolejnym istotnym elementem decydującym o jakości życia pacjenta po leczeniu raka krtaniowej części gardła jest wytworzenie mowy zastępczej. Procedury mające na celu rehabilitację głosową można podzielić na 3 grupy: wykształcenie mowy przełykowej, zewnętrzne bądź wewnętrzne generatory mowy oraz metody

chirurgiczne (przetoka skórna bądź śluzówkowa kierująca powietrze z płuc do przełyku i gardła, przetoka gardłowo-skórna połączona z tracheostomią przez zewnętrzną sztuczną zastawkę, założenie sztucznej zastawki do przetoki między tchawicą a przełykiem, subtotalna laryngektomia z wytworzeniem pseudogłośni) [225]. Mowa przełykowa polegająca na wykorzystaniu górnego zwieracza przełyku jako pseudogłośni jest trudna do opanowania przez część pacjentów zwłaszcza po resekcji gardła, której konsekwencją jest uszkodzenie zwieracza górnego przełyku i brak możliwości wytworzenia głosu [226, 227]. Ponad 30% pacjentów po laryngektomii całkowitej nie jest w stanie wytworzyć użytecznej mowy przełykowej [225]. Z metod chirurgicznej rehabilitacji mowy najpowszechniej stosuje się zastawkę w przetoce tchawiczo-przełykowej. Kwestią sporną pozostaje moment wykonania tej procedury, jednocześnie z operacją usunięcia nowotworu lub po kilku tygodniach od leczenia pierwotnego. Z pewnością pierwotne założenie protezy oszczędza pacjentowi drugiego znieczulenia a odsetek czynnych protez ocenia się na większy w dłuższym okresie obserwacji [228]. Z kolei nauczenie się mowy przełykowej i rezygnacja z protezy może dać bardziej satysfakcjonujące odczucia dla pacjenta, mimo że głos przy użyciu protezy jest w opinii pacjentów lepszy niż mowa przełykowa [229]. Nie bez znaczenia jest opieka psychoonkologiczna, gdyż wielu pacjentów cierpi na różnego rodzaju zaburzenia psychiczne jak również ich rodziny [230, 231].

5.3. Omówienie wyników leczenia oraz czynników prognostycznych

Rak krtaniowej części gardła jest najgorzej rokującym nowotworem regionu głowy i szyi. Przyczyn tego stanu należy upatrywać w późnej diagnozie związanej z niespecyficznymi objawami i brakiem odpowiednio szybkiej reakcji ze strony pacjenta lub lekarza [142]. W materiale Hoffmanna i wsp. większość pacjentów z wczesnym rakiem nie miała w ogóle objawów lub prezentowała niespecyficzne objawy podobne do tych występujących w chorobie refluksowej [111]. Rak krtaniowej części gardła jest zwykle rozpoznawany w znacznym stopniu zaawansowania, gdy obecne są przerzuty węzłowe, co znacznie pogarsza rokowanie. Agresywny rozwój raka może być również związany z relatywnie złym stanem ogólnym pacjenta, tj. stanem odżywienia i ogólnej odporności. Wiele nowotworów krtaniowej części gardła rozpoznaje się dzięki rutynowemu badaniu tej okolicy anatomicznej przy okazji leczenia raka o innej lokalizacji regionu głowy i szyi [111, 232].

W ośrodkach zagranicznych 5-letnie przeżycie pacjentów po leczeniu raka krtaniowej części gardła pozostaje na poziomie mniejszym niż 30% od wielu lat, przy czym całkowite 5-letnie przeżycie chorych leczonych chirurgicznie wynosi od 39,5 do 66,6%, a 11 do 37% pacjentów przeżywa 5 lat po radio- lub radiochemioterapii. Odsetek przeżyć 5-letnich po leczeniu paliatywnym nie przekracza 10%. [111, 112, 152, 153, 159, 170-172, 174-176, 178, 233, 234]. W piśmiennictwie polskim wyniki leczenia prezentują się podobnie [4, 103-105, 107, 109, 110, 154-156]. 5-letnie przeżycie w całej badanej przez nas grupie chorych wyniosło 27,8%, natomiast w grupie pacjentów poddanych leczeniu chirurgicznemu ogniska pierwotnego 34,4%. W zestawieniu Hoffmana i wsp. 5-letnie przeżycie bez choroby było uzależnione od lokalizacji nowotworu i wyniosło 45,4% dla okolicy zapierściennej, 36,9% dla tylnej ściany gardła i 33,6% dla zachyłka gruszkowatego [1]. Wahlberg i wsp. zaobserwowali istotną poprawę wyników leczenia u mężczyzn poniżej 60 roku życia w przedziale czasowym od 1960

do 1989 roku. Nie zanotowali jednak podobnej tendencji dla pacjentów powyżej 60 roku życia [102]. Porównując w naszym materiale lata 1981-1990 oraz 2000-2010, długość życia po leczeniu prezentowała się na podobnym poziomie.

W celu określenia czynników prognostycznych wzięto pod uwagę następujące cechy: wiek, płeć, stopień zaawansowania narządowego i regionalnego, lokalizacja w krtaniowej części gardła, budowa histologiczna guza, margines chirurgiczny, naciek tarczycy lub chrząstki (tarczowatej, pierścieniowatej), naciek torebki węzła chłonnego, drugi nowotwór pierwotny.

Palenie tytoniu oraz nadmierne spożywanie alkoholu są od wielu lat znanymi czynnikami mającymi wpływ na powstanie raka krtaniowej części gardła. Ich wpływ ma ponadto charakter multiplikatywny a nie addytywny na proces kancerogenezy [100]. Jednak niewiele badań klinicznych ocenia wpływ palenia oraz nadużywania alkoholu na rokowanie w tej chorobie. W związku z tym, że prawie wszyscy pacjenci z badanej przez nas grupy palili papierosy, nie wzięto tego czynnika pod uwagę w analizie statystycznej. Natomiast nadużywanie alkoholu zostało potwierdzone statystycznie jako mające negatywny wpływ na rokowanie w badanej przez nas grupie. Podobny związek wykazali Dikshit i wsp. w swoim materiale [235].

Biorąc pod uwagę płeć pacjenta w naszym materiale nie wykazano różnicy przeżycia. Spector i wsp. wykazali jednak, że wyniki leczenia kobiet są lepsze. Wy tłumaczyli to mniejszym stopniem zaawansowania nowotworu u kobiet w momencie rozpoznania oraz ich młodszym wiekiem [236]. Wiek pacjenta może mieć wpływ na długość życia po leczeniu pierwotnym nowotworu ze względu na choroby towarzyszące będące przyczyną zgonu. Odsetek takich zgonów nie związanych bezpośrednio z chorobą nowotworową Spector i wsp. ocenili na 9,5. Wśród naszych chorych nie stwierdziliśmy różnicy przeżycia pomiędzy pacjentami 71-letnimi lub starszymi w porównaniu do osób poniżej 71 roku życia. Jednak ujawniła się

pewna tendencja na niekorzyść osób starszych. Hoffman i wsp. ocenili prognozowane 5-letnie przeżycie w zależności od lokalizacji raka w krtaniowej części gardła na 45,4% dla lokalizacji zapierściennej, 36,9% dla lokalizacji w zachyłku gruszkowatym oraz 33,6% dla guzów umiejscowionych na tylnej ścianie gardła [111]. Z kolei Skarżyński sugeruje, że najgorzej rokującą lokalizacją jest okolica zapierściennej [237]. W analizowanej przez nas grupie różnica w długości przeżycia pacjentów z rakiem okolicy zapierściennej, porównując z zachyłkiem gruszkowatym okazała się nieznamienna. Część publikacji potwierdza lepsze rokowanie w przypadkach guzów lepiej zróżnicowanych [145, 237, 238], co nie zostało potwierdzone w naszym badaniu.

Większość autorów uważa, że najważniejszym czynnikiem prognostycznym decydującym o długości przeżycia po leczeniu raka krtaniowej części gardła pozostaje wielkość guza i zaawansowanie regionalne [3, 104, 236, 239, 240]. W materiale Chu i wsp. średnica guza większa niż 4 cm u pacjentów poddanych chirurgii wiązała się z gorszym rokowaniem [3]. Baghi i wsp. w swojej analizie wykazali, że guz o objętości większej niż 8875 mm³ pogarszał wyniki leczenia wśród pacjentów leczonych chirurgicznie, co może być dodatkowym czynnikiem sugerującym zastosowanie bardziej agresywnego leczenia [239]. Średnica guza powyżej 6 cm jako czynnik gorszego rokowania została wskazana również w przypadku pacjentów leczonych chemioradioterapią w materiale Johansena i wsp. [145]. Według analizy statystycznej materiału Chu i wsp., unieruchomienie fałdu głosowego nie miało wpływu na wyniki leczenia, jednak autorzy uważają, że należy brać ten czynnik pod uwagę w momencie podejmowania decyzji o rozległości zabiegu [3]. Wiele opracowań dowodzi, że przerzuty do węzłów chłonnych są czynnikiem znacząco wpływającym na przeżycie, nawet w stopniu większym niż zaawansowanie miejscowe [104, 112, 237, 238]. Także w naszym materiale wykazaliśmy istotny wpływ stopnia zaawansowania na rokowanie. Zaawansowanie węzłowe ma większy wpływ niż zaawansowanie miejscowe.

Sieczka i wsp. stwierdzili, że średnica węzłów chłonnych większa niż 3 cm oraz liczba węzłów chłonnych powyżej 4 istotnie wpływa na wyniki leczenia [104]. Spectra i wsp. ocenili, że obecność przerzutów do węzłów chłonnych w przypadku raka zachyłka gruszkowatego redukuje 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia o 26% a zaawansowanie N2 lub N3 o dodatkowe 12% w porównaniu do stopnia N1 [236]. Obecność przerzutów raka w węzłach chłonnych w naszym badaniu miało wysoką znamienność statystyczną w odniesieniu do rokowania. Naciek pozatorebkowy węzła chłonnego jest powszechnie uznanym czynnikiem pogarszającym rokowanie oraz wymagającym zastosowania bardziej agresywnego leczenia [240, 241]. W naszym materiale ten czynnik osiągnął znamienność statystyczną decydującą o długości życia po leczeniu. Jak twierdzą Helliwell i wsp., odpowiedź na pytanie o odpowiedni margines chirurgiczny w przypadku nowotworu złośliwego nigdy nie będzie jednoznacznie satysfakcjonująca dla chirurga, patologa, onkologa oraz pacjenta [35]. Biorąc pod uwagę charakterystykę biologiczną raka krtaniowej części gardła, większość autorów sugeruje, że margines powinien być większy niż w przypadku innych raków regionu głowy i szyi [242, 243]. Praktyczne podejście do tej kwestii można oprzeć na podstawie badań nad rakiem części ustnej gardła, w których wykazano, że margines 5 mm lub mniejszy wiąże się z 80% ryzykiem wznowy miejscowej [242]. Taką tezę potwierdzają Looser i wsp., którzy stosując podobne kryteria, wykazali 71% wznów miejscowych w przypadku dodatniego marginesu a 32% w przypadku jego braku [244]. Dodatkowo trudniej zachować ujemny margines w przypadku dużych guzów, co wiąże się ze zwiększoną częstością wznów miejscowych, węzłowych i przerzutów odległych [242]. Ho i wsp. wykazali, że boczny margines cięcia chirurgicznego mniejszy niż 1 mm jest niezależnym czynnikiem rokowniczym pogarszającym całkowite przeżycie oraz lokoregionalną kontrolę [245]. Dodatni margines chirurgiczny nie miał wpływu na długość życia po leczeniu w badanym przez nas materiale. Brennan i wsp. ocenili, że

częstość wznów miejscowych wzrasta w przypadku, gdy w marginesie chirurgicznym potwierdzi się obecność białka p53, jednak technika ta ogranicza się do przypadków, gdy guz pierwotny wykazuje taką mutację [36]. Niektóre prace wskazują na niewielki związek dodatniego marginesu z pogorszeniem wyników. Wy tłumaczeniem tego faktu może być zastosowanie pooperacyjnej radioterapii, co doprowadza do zniszczenia pozostałych komórek rakowych [3]. Z uwagi na bliskie sąsiedztwo tarczycy z boczną ścianą krtaniowej części gardła, narząd ten może być również nacieczony przez nowotwór, co wiąże się z pogorszeniem wyników leczenia [246]. Ten czynnik również miał znamienny wpływ na rokowanie w naszym materiale. Według niektórych autorów, wystąpienie powikłań po leczeniu chirurgicznym może negatywnie wpłynąć na długość przeżycia. Wiąże się to z opóźnioną w takich przypadkach pooperacyjną radioterapią, co doprowadza częściej do wznowy nowotworu [212]. Trwają badania nad możliwym wpływem obecności białka p53, markerów angiogenezy, cykliny D1, receptora śródnabłonkowego czynnika wzrostu, ploidii DNA oraz markerów kinetyki komórkowej na wyniki leczenia jednak do tej pory nie udowodniono, żeby którykolwiek z tych czynników mógłby być wykorzystany w praktyce klinicznej [37, 247]. Mimo dynamicznego rozwoju biologii molekularnej tradycyjne cechy kliniczne i patologiczne nowotworu mają decydujące znaczenie w prognozowaniu możliwości wyleczenia i podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Uważa się, że najważniejsze czynniki prognostyczne w przypadku raka krtaniowej części gardła to wielkość guza, obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz naciekanie torebki węzła chłonnego a także ogólny stan chorego i choroby towarzyszące [236, 240].

5.4 Niepowodzenia leczenia

Przyczyny niepowodzeń leczenia raka krtaniowej części gardła różnią się znacząco między prezentowanymi materiałami, co jest często uzależnione od zastosowanej metody leczenia oraz okresu objętego badaniem. Najmniejszy odsetek wznów miejscowych zaprezentowali Sewnaik i wsp. po leczeniu chirurgicznym (20%). Wznowy węzłowe stanowiły 27% a przerzuty odległe 51%. Zupełnie inaczej obliczono niepowodzenia po radiochemioterapii: 53% wznów miejscowych, 28% węzłowych, 17% przerzutów odległych [112]. Wyniki w sposób istotny uzależnione od rodzaju leczenia przedstawili Inoue i wsp. Niepowodzenia po radioterapii lub chemioradioterapii to: u 76% chorych miejscowe, u 10% węzłowe, u 8% przerzuty odległe, część niepowodzeń zakwalifikowali jako wznowę wielomiejscową. Natomiast w ich materiale wznowy miejscowe po leczeniu chirurgicznym stanowiły 52%, 12% lokoregionalne, 5% węzłowe a 32% to przerzuty odległe [153]. Johansen i wsp. zaprezentowali wyniki leczenia pacjentów poddanych chemioradioterapii. Wznowy miejscowe stanowiły 55%, węzłowe 39% a przerzuty odległe 14% [145]. W materiale Hoffmana i wsp. wznowy miejscowe były przyczyną niepowodzeń w 28%, węzłowe w 37% a przerzuty odległe w 32% przypadków [111]. Tak znaczące różnice w prezentowanych wynikach można tłumaczyć brakiem jednoznacznych standardów postępowania terapeutycznego, zastosowaniem różnych metod leczenia a także często wieloletnim okresem poddanym analizie.

W niniejszej analizie wznowę miejscową stwierdzono u 26% chorych, wznowę węzłową u 36,8%, zaś przerzuty odległe u 39,4%. Zarówno odsetek wznów węzłowych, jak i odległych były zgodne z danymi z piśmiennictwa.

6. Trudności i wątpliwości związane z analizą przypadków raka krtaniowej części gardła.

Analizując dane Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 1995 -2010 zauważa się tendencję wzrostową dla liczby nowych zachorowań na raka krtaniowej części gardła a spadkową dla raka krtani. Należy jednak zastanowić się czy ta tendencja ma w pełni realne podstawy. Dane na temat nowych zachorowań na nowotwory złośliwe są gromadzone w Krajowym Rejestrze Nowotworów na podstawie kart zgłoszenia wypełnianych zwykle przez lekarzy prowadzących. Biorąc pod uwagę fakt, że rak krtani występuje częściej niż rak krtaniowej części gardła, a od kilkunastu lat dostępne są nowoczesne techniki obrazowania i większe jest wyczulenie lekarzy na możliwość występowania raka w gardle dolnym oraz możliwość leczenia pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, trzeba postawić pytanie, czy w przeszłości lekarze nie byli bardziej skłonni zakwalifikować choroby pacjenta jako rak krtani a nie rak krtaniowej części gardła? To pytanie pozostaje bez odpowiedzi.

Kolejną kwestią jest określenie lokalizacji guza w krtaniowej części gardła. Większość lekarzy wypełniając formularz Krajowego Rejestru Nowotworów zaznacza lokalizację C13 (około 70%), czyli inne lokalizacje w krtaniowej części gardła, podczas gdy najczęstszą lokalizacją jest zachyłek gruszkowaty (C12). Przeglądając protokoły operacyjne w bardzo wielu przypadkach wskazywano na raka krtani, a dopiero z opisu preparatu można było wnioskować, że guz dotyczył krtaniowej części gardła.

Ostatnią trudnością podczas zbierania danych pacjentów z rakiem krtaniowej części gardła była kwestia ustalania przyczyn niepowodzenia leczenia. Pacjenci z rakiem krtaniowej części gardła to często osoby palące papierosy oraz nadużywające alkohol wywodzące się z najbiedniejszych warstw społecznych. Ich świadomość prozdrowotna jest niska, co dodatkowo przyczynia się do późnego zgłaszania się do lekarza w związku z objawami

choroby nowotworowej a także do problemów ze stosowaniem się do koniecznych zaleceń medycznych, włączając w to badania kontrole pooperacyjne. Prowadząc badanie w Przyklinicznej Poradni stwierdziłem, że jedynie około 30% pacjentów zgłosiło się przynajmniej na jedno badanie kontrolne, co istotnie wpłynęło na proces terapeutyczny. Informacje uzyskane od pacjentów bądź ich rodzin telefonicznie mają ograniczoną wartość. Dlatego mimo pełnego poświęcenia w zbieraniu materiału, części danych nie udało się uzyskać, co miało wpływ zwłaszcza na wyniki obliczeń statystycznych.

Wnioski

1. Analiza danych epidemiologiczno-klinicznych 196 pacjentów z rakiem krtaniowej części gardła wykazała, że:
 - rak krtaniowej części gardła występuje najczęściej w szóstej dekadzie życia, zdecydowanie częściej u mężczyzn;
 - przeważająca część pacjentów to nałogowi palacze;
 - najczęstszą lokalizacją pierwotną raka był zachyłek gruszkowaty;
 - u ponad 80% pacjentów stwierdzono III i IV stopień zaawansowania;
 - drugi nowotwór pierwotny stwierdzono u 16.8% pacjentów.
2. 5-letnie przeżycie bez wznowy nowotworu wyniosło 27,8% w całej grupie i 34,4% w grupie pacjentów leczonych chirurgicznie.
3. Wykorzystując metody analizy statystycznej, stwierdzono:
 - w analizie statystycznej wieloczynnikowej jedynie kliniczne zaawansowanie narządowe i regionalne miało wpływ na wyniki leczenia, przy czym zaawansowanie regionalne w stopniu większym niż narządowe;
 - w analizie jednoczynnikowej wykazano wpływ nadużywania alkoholu, obecności przerzutów do węzłów chłonnych, nacieku pozatorebkowego węzła chłonnego, nacieku tarczycy na długość życia po leczeniu;
 - nie stwierdzono wpływu wieku, płci, dodatniego marginesu chirurgicznego, nacieku chrząstek krtani na wyleczenie.

Streszczenie

Rak krtaniowej części gardła jest najgorzej rokującym nowotworem regionu głowy i szyi, mimo wprowadzania nowych schematów leczenia oraz technik chirurgicznych.

Celem pracy była analiza epidemiologiczno-kliniczna chorych na raka krtaniowej części gardła, ocena wyników leczenia oraz czynników rokowniczych.

W materiale ujęto dane 196 pacjentów diagnozowanych i leczonych w Klinice Otolaryngologii GUMed w latach 1981-2010.

W analizowanej grupie stwierdzono przewagę mężczyzn (M:K = 7,1:1). Mediana wieku wyniosła 58,1 lat. Najczęstszymi objawami prezentowanymi podczas przyjęcia do szpitala były: dysfagia (58,6%), guz na szyi (55,1%), chrypka (45,9%) oraz otalgia (41,8%). Czas trwania objawów mieścił się w przedziale od 3 do 24 miesięcy. Nałogowo paliło 96% badanych, natomiast nadużywanie alkoholu potwierdziło 34,9% osób. Najczęstszą lokalizacją pierwotną w krtaniowej części gardła był zachyłek gruszkowaty (70,4%), następnie okolica zapierścienne (8,1%) oraz tylna ściana gardła (6,1%). Więcej niż jedną lokalizację stwierdzono u 14,7% chorych. Do oceny stopnia zaawansowania nowotworu zastosowano klasyfikację TNM z 2010 roku dla 196 pacjentów. W większości przypadków były to nowotwory o znacznym zaawansowaniu narządowym T3 i T4 (81,1%) oraz regionalnym N1-N3 (75,4%). Pacjenci w I stopniu zaawansowania stanowili 6,1%, w II 12,7%, w III 21,4%, w IV 59,8%. III i IV stopień stanowił 81,2%. Wśród 196 przypadków w większości zdiagnozowano raka płaskonabłonkowego o zróżnicowaniu: G1 - 41 przypadków (19,1%), G2 - 69 (31,9%), G3 - 35 (16,3%). W 12 przypadkach był to rak kolczystokomórkowy (14,1%) a w jednym *basaloid squamous cell carcinoma*. W 38 przypadkach patolog poza rozpoznaniem „rak płaskonabłonkowy” nie podał innych informacji. U 33 pacjentów (16,8%)

stwierdzono drugi pierwotny nowotwór złośliwy. W 6 przypadkach były to nowotwory, które wystąpiły przed leczeniem raka krtaniowej części gardła: 2 przypadki raka migdałka podniebiennego, po jednym przypadku raka niedrobnokomórkowego płuca, gruczołu piersiowego, wargi dolnej oraz gruczołu krokowego. 7 przypadków to nowotwory synchroniczne: 4 współistniejące raki krtani, 1 – płuca, 2 – gruczołu krokowego. Stwierdzono również 21 przypadków nowotworu metachronicznego. Było to: 5 przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca, 1 – raka gruczołowego oskrzela, 5 – raka płaskonabłonkowego przełyku, 2 – raka języka, 2 – raka trzustki, 2 – raka jelita grubego i po jednym przypadku raka gruczołu krokowego, skóry, nerki i odbytnicy.

Leczeniu chirurgicznemu poddano 127 ze 196 pacjentów (64,7%). Laryngektomię całkowitą, faryngektomię częściową z lub bez operacji węzłowej wykonano u 114 pacjentów (89,7%). U 9 spośród nich wykonano rekonstrukcję gardła płatem skórno-mięśniowym z mięśnia piersiowego większego (7,0%). Laryngektomię całkowitą z faryngektomią częściową z lub bez uzupełniającej radioterpii wykonano u 8 pacjentów (6,2%). 5 pacjentów poddano operacji częściowej gardła lub operacji częściowej gardła i krtani (3,9%). Pierwotną radioterapię zastosowano u 68 pacjentów (34,6%) a w 1 przypadku zastosowano jedynie chemioterapię (0,5%). 23 chorych (11,7%) zakwalifikowano do pierwotnej radioterapii z operacją węzłową na szyi. Wyłącznie radioterapię zastosowano u 45 pacjentów (22,9%). Operację węzłową wykonano u 140 pacjentów, stwierdzając przerzuty raka u 78,5%, w tym u 32,2% w stopniu zaawansowania N0. Najczęstszym powikłaniem po usunięciu całkowitym krtani i częściowym gardła była przetoka gardłowo-skronna, którą stwierdzono u 41 pacjentów (32,2%). Kolejnym według częstości powikłaniem było zwężenie przełyku, które zaobserwowano u 22 pacjentów (17,3%). Krwaki w ranie, martwica płata skórno-skrórnego lub zakażenie rany bez przetoki gardłowo-skrórnego zanotowano u 8 pacjentów (6,2%). Stwierdzono również jeden przypadek chłonnokotoku, który musiał być

zaopatrzony chirurgicznie oraz jeden przypadek porażenia nerwu podjęzykowego. Dwóch pacjentów (1,5%) zmarło w okresie okołooperyacyjnym w wyniku uogólnionej zatorowości i zatorowości płucnej.

Przeżycie 5-letnie bez wznowy nowotworu ustalono na podstawie danych pacjentów, u których udało się prześledzić 5 lat po leczeniu. Stwierdzono przeżywalność 5-letnią na poziomie 27,8% dla całej grupy (48 na 174 pacjentów) oraz 34,4% dla pacjentów poddanych leczeniu chirurgicznemu ogniska pierwotnego (41/119 pacjentów). Dla celów analizy statystycznej wykorzystano dane wszystkich pacjentów, również tych z niepełną 5-letnią obserwacją. Prognozowane przeżycie w zależności od zaawansowania miejscowego wyniosło odpowiednio: T1 – 80%, T2 – 68,7%, T3 – 32,4%, T4A – 22,4%, T4B – 0%. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia po leczeniu w zależności od zaawansowania regionalnego wyniosło: N0 – 64,5%, N1 – 38,2%, N2a – 25,1%, N2b – 18,4%, N2c i N3 – 0%.

W analizie jednoczynnikowej następujące czynniki okazały się mieć znaczenie prognostyczne: nadużywanie alkoholu, stopień zaawansowania, przerzuty do węzłów chłonnych, naciek pozatorebkowy węzła chłonnego, naciek tarczycy. Czynniki mającymi statystycznie znamieny wpływ na wyniki leczenia w analizie wieloczynnikowej (model regresji Cox'a) był stopień zaawansowania miejscowego i regionalnego.

U 52 pacjentów leczonych chirurgicznie ustalono przyczynę niepowodzenia, jako: wznowa miejscowa – 19 chorych, wznowa węzłowa – 11, przerzuty odległe – 21.

Summary

Cancer of the hypopharynx is characterized by the worst prognosis in the head and neck region, despite introducing new methods of treatment and reconstructive techniques over the last decades.

The aim of this study is to analyze epidemiological and clinical features of the patients, assessment of the treatment results and prognostic factors in hypopharyngeal carcinoma.

The material consists of data of 196 patients diagnosed and treated in the Department of Otolaryngology of the Medical University in Gdańsk between 1981 and 2010.

In the analyzed group a significant prevalence of men was noticed (M:K = 7,1:1). The median of age was 58 years. The most common symptoms presented on admission were: dysphagia (58,6%), neck mass (55,1%), harsh voice (45,9%) and otalgia (41,8%). The duration of symptoms varied between 3 and 24 months. Habitual smokers consisted 96%, whereas, heavy drinkers 34,9%. The most common primary localization of the cancer in the hypopharynx was pyriform sinus (70,4%), the second localization was post-cricoid area (8,1%), the last most common localization was poosterior pharyngeal wall (6,1%). More than one site was diagnosed in 14,7% of the patients. For staging of the disease the most recent TNM classification 2010 was applied. Most of the patients presented at a advanced local T3 and T4 (81,1%), and regional stage N1-N3 (75,4%). Stage I constituted 6,1%, II stage 12,7%, III stage 21,4% and the IV 59,8%. The III and IV was 81,2%. Among 196 patients squamous cell carcinoma was diagnosed: G1 - 19,1%, G2 - 31,9%, G3 - 16,3%. In 12 cases pathologists recognized basaloid squamous cell carcinoma. In 38 cases no additional information was given beside the diagnosis squamous cell carcinoma. In 33 patients (16,8%) a second primary carcinoma was found. In 6 cases it was a neoplasm diagnosed before hypopharyngeal cancer recognition: 2 cases of the tonsillar cancer, 1 non-small cell

lung cancer, 1 breast, lower lip and prostate cancer. 7 cases presented synchronically: 4 cases of the laryngeal cancer, 2 prostate and 1 lung cancer. There were 21 cases of a metachronic cancer: 5 cases of non-small cell lung cancer, 1 lung adenocarcinoma, 5 cases of esophageal cancer, 2 tongue, 2 pancreas, 2 large bowel and 1 prostate, skin kidney and rectal cancer.

Surgical treatment was applied in 127 out of 196 patients (64,7%). Total laryngectomy, partial pharyngectomy with or without nodal dissection followed by complementary radiation was performed in 114 patients (89,7%). In 9 cases the pharynx was reconstructed with pectoralis maior flap (7,0%). Total laryngectomy with partial pharyngectomy with or without complementary radiation was performed on 8 patients (6,2%). 5 patients were submitted to partial pharyngectomy or partial operation of the pharynx and larynx (3,9%). Primary radiotherapy was performed in 68 patients (34,6%), 1 patient received palliative chemotherapy (0,5%). 23 patients (11,7%) underwent primary radiotherapy with nodal dissection. Radiation as the only treatment was applied in 45 patients (22,9%). Nodal neck dissection was performed on 140 patients, confirming nodal spread in 78,5%, including 32,2% in nodes N0. The most common complication of the surgical treatment was pharyngocutaneous fistula. It was found in 41 patients (32,2%). Another complication was esophageal stenosis diagnosed in 22 patients (17,3%). Wound hematoma, skin flap necrosis or wound infection was noted in 8 patients (6,2%). One case of lymphorrhea required surgical revision. We encountered one case of hypoglossal nerve paresis. 2 patients (1,5%) died in the perioperative period due to generalized and lung thrombosis.

5-years disease free survival was counted in patients with 5 years follow-up and reached 27,8% for the whole group (48/174 patients) and 34,4% for the group treated surgically (41/127 patients). For the purposes of statistical analysis data of all patients were included. The projected 5-years survival counted: 64,5% for N0 cases, 38,2% for N1, 25,1% for N2a, 18,4% for N2b, 0% for N2c and N3.

Univariate analysis revealed prognostic significance for survival of the following factors: alcohol abuse, local and regional staging, nodal spread, extracapsular spread, thyroid gland involvement. Multivariate analysis confirmed statistical significance of local and regional staging for survival.

The cause of failure was established in 52 patients: local recurrence – 19 cases, nodal recurrence - 11, distant metastases 21.

Piśmiennictwo

- [1] H. T. Hoffman, L. H. Karnell, G. F. Funk, R. A. Robinson, and H. R. Menck, "The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck," *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 124, pp. 951-62, Sep 1998.
- [2] U. Wojciechowska, J. Didkowska, W. Zatoński, "Nowotwory złośliwe w Polsce - wskaźnik 5-letnich przeżyć według województw," Warszawa: Centrum Onkologii - Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, 2010.
- [3] P. Y. Chu, W. Y. Li, and S. Y. Chang, "Clinical and pathologic predictors of survival in patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx after surgical treatment," *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol. 117, pp. 201-6, Mar 2008.
- [4] S. Bień, B. Kamiński, S. Żyłka, R. Mężyk, Z. Piasta, J. Markowski, *i wsp.*, "Ewolucja obrazu epidemiologicznego i klinicznego raka krtani i krtaniowej części gardła w Polsce w latach 1991-2001.," *Otolaryngol Pol*, vol. 59, pp. 169-81, 2005.
- [5] B. M. Wenig, "General Principles of Head and Neck Pathology," w *Head and neck cancer. A multidisciplinary approach.*, Harrison L. B., Sessions R. B., and H. W. K., Eds., ed New York: Lippincott-Raven, 1999, pp. 253-353.
- [6] C. Muir and L. Weiland, "Upper aerodigestive tract cancers," *Cancer*, vol. 75, pp. 147-53, Jan 1995.
- [7] U. Wojciechowska, J. Didkowska, W. Zatoński, "Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010," Centrum Onkologii - Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, 2012.
- [8] Wikipedia. *Theodor Billroth*. Dostępne na stronie: http://pl.wikipedia.org/wiki/Theodor_Billroth
- [9] C. A. T. Billroth, "Über die resektion des oesophagus.," vol. 13, ed: Arch Klin Chir, 1871, pp. 65-9.
- [10] N. F. Weir, "Theodore Billroth: the first laryngectomy for cancer," *J Laryngol Otol*, vol. 87, pp. 1161-9, Dec 1973.
- [11] V. Czerny, "Neue Operationen; Resektion des Oesophagus.," vol. 4, ed: Zentr Chir, 1877, pp. 433-4.
- [12] C. A. T. Billroth, "Totalexstirpation des Ganzenoesophagus vom Pharynx bis zum Sternum; ein Totalexstirpation des Ganzenlarynx mid des ganzen Schilddruse.," vol. 8, ed: Verhandl Deut. Ges Chir, 1879, pp. 7-9.
- [13] J. Kuczkowski, C. Stankiewicz, L. Plichta, and J. Cieszyńska, "Jan Mikulicz-Radecki (1850-1905): a fundamental contributor to world surgery; surgeon of the head, neck, and esophagus," *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 269, pp. 1999-2001, Aug 2012.
- [14] J. v. Mikulicz, "Ein Fall von Resektion des Carcinomatosen Oesophagus mit plastischen Ersatz des exedierten Stuckes.," vol. 11, ed: Prag Med Wochenshr, 1886, pp. 93-94.
- [15] K. Garre, "Über Oesophagusresektion und Oesophagoplastik.," vol. 57, ed: Arch Klin Chir, 1898, pp. 719-22.
- [16] A. Evans, "Excision of Half the Larynx for Large Carcinomatous Tumour of the Arytænoïd," *Proc R Soc Med*, vol. 2, pp. 28-9, 1909.
- [17] W. A. Lane, "Excision of a cancerous segment of the oesophagus: restoration of the oesophagus by means of skin flap," *Br Med J*, vol. 1, pp. 16-7, Jan 1911.
- [18] A. L. Turner, "Carcinoma of the Post-Cricoid Region (Pars laryngea pharyngis) and the Upper End of the Oesophagus," *Proc R Soc Med*, vol. 13, pp. 199-202, 1920.
- [19] W. Trotter, "Malignant disease of the hypopharynx and its treatment by excision," *Br Med J*, vol. 1, pp. 510-3, Mar 1932.
- [20] H. Wookey, "Surgical treatment of carcinoma of the pharynx and upper oesophagus.," vol. 75, ed: Surg Gynecol Obstet, 1942, pp. 499-506.
- [21] H. Wookey, "The surgical treatment of carcinoma of the hypopharynx and the oesophagus," *Br J Surg*, vol. 35, pp. 249-66, Jan 1948.
- [22] R. W. Raven, "The surgical treatment of carcinoma of the hypopharynx," *Br J Surg*, vol. 42, pp. 113-22, Sep 1954.
- [23] V. Y. Bakamjian, "A two-stage method for pharyngoesophageal reconstruction with a primary skin flap," *Plast Reconstr Surg*, vol. 36, pp. 173-84, Aug 1965.

- [24] V. Y. Bakamjian, "Total reconstruction of pharynx with medially based deltopectoral skin flap," *N Y State J Med*, vol. 68, pp. 2771-8, Nov 1968.
- [25] H. B. Orton, "A review of the available literature on the larynx and laryngeal surgery for 1945," *Laryngoscope*, vol. 56, pp. 61-84, Mar 1946.
- [26] H. B. Orton, "Lateral transhyoid pharyngotomy. Trotter's operation for malignant conditions of the laryngopharynx," vol. 12(3), ed: *Arch Otolaryngol*, 1930, pp. 320-338.
- [27] J. M. Alonso, "Conservative surgery of cancer of the larynx," *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, vol. 51, pp. 633-42, 1947 Jul-Aug 1947.
- [28] J. M. Alonso, "Conservative surgery of cancer of the larynx and hypopharynx," *Ann Otolaryngol*, vol. 68, pp. 443-50; contd, 1951.
- [29] J. H. Ogura, "Cancer of larynx, pharynx, and upper cervical esophagus. Five-year results of laryngectomy and radical neck dissection for laryngeal cancer," *Arch Otolaryngol*, vol. 72, pp. 66-72, Jul 1960.
- [30] M. L. Som, "Laryngoesophagectomy; primary closure with laryngotracheal autograft," *AMA Arch Otolaryngol*, vol. 63, pp. 474-80, May 1956.
- [31] M. L. Som, "Laryngotracheal autograft for postcricoid carcinoma. A reevaluation," *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol. 83, pp. 481-6, 1974 Jul-Aug 1974.
- [32] B. W. Pearson, R. D. Woods, and D. E. Hartman, "Extended hemilaryngectomy for T3 glottic carcinoma with preservation of speech and swallowing," *Laryngoscope*, vol. 90, pp. 1950-61, Dec 1980.
- [33] A. Kawecki, S. Nawrocki, "Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi," w *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r.* vol. 1, M. Krzakowski, K. Warzocha, Gdańsk: Via Medica, 2013.
- [34] M. Keberle, W. Kenn, and D. Hahn, "Current concepts in imaging of laryngeal and hypopharyngeal cancer," *Eur Radiol*, vol. 12, pp. 1672-83, Jul 2002.
- [35] T. R. Helliwell, "acp Best Practice No 169. Evidence based pathology: squamous carcinoma of the hypopharynx," *J Clin Pathol*, vol. 56, pp. 81-5, Feb 2003.
- [36] J. A. Brennan, L. Mao, R. H. Hruban, J. O. Boyle, Y. J. Eby, W. M. Koch, *et al.*, "Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck," *N Engl J Med*, vol. 332, pp. 429-35, Feb 1995.
- [37] B. D. Smith and B. G. Haffty, "Molecular markers as prognostic factors for local recurrence and radioresistance in head and neck squamous cell carcinoma," *Radiat Oncol Investig*, vol. 7, pp. 125-44, 1999.
- [38] S. Ariyan, "The pectoralis major myocutaneous flap. A versatile flap for reconstruction in the head and neck," *Plast Reconstr Surg*, vol. 63, pp. 73-81, Jan 1979.
- [39] P. M. Stell, "Replacement of the pharynx after pharyngolaryngectomy," *Ann R Coll Surg Engl*, vol. 66, pp. 388-90, Nov 1984.
- [40] S. Saussez, A. Cuno, F. Urbain, G. Chantrain, and T. Lequeux, "Reconstruction of circumferential oro- and hypopharyngeal defects with U-shaped pectoralis major myocutaneous flap," *Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 134, pp. 823-9, May 2006.
- [41] L. Iván, R. Paczona, J. Czigner, L. Rovó, and J. Jóri, "Pharyngeal and hypopharyngeal reconstruction after multilating surgery for malignant hypopharyngeal cancers," *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 258, pp. 292-5, Aug 2001.
- [42] D. B. Chepeha, G. Annich, M. A. Pynnonen, J. Beck, G. T. Wolf, T. N. Teknos, *et al.*, "Pectoralis major myocutaneous flap vs revascularized free tissue transfer: complications, gastrostomy tube dependence, and hospitalization," *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 130, pp. 181-6, Feb 2004.
- [43] E. Olszewski, M. Modrzejewski, W. Dobroś, L. W. Popielski, "Jednoczasowe operacje odtwórcze krtaniowej części gardła w materiale Kliniki ORL AM w Krakowie.," *Otolaryngol Pol*, vol. 46, pp. 357-61, 1992.
- [44] G. B. Ong and T. C. Lee, "Pharyngogastric anastomosis after oesophago-pharyngectomy for carcinoma of the hypopharynx and cervical oesophagus," *Br J Surg*, vol. 48, pp. 193-200, Sep 1960.
- [45] W. Golusiński, J. Pazdrowski, M. Kordylewska, P. Pieńkowski, A. Wegner, P. Murawa, *i wsp.*, "Rekonstrukcja części szyjnej przełyku techniką gastric pull-up w przebiegu wznowy raka gardła dolnego i krtani," *Otolaryngol Pol*, vol. 62, pp. 616-20, 2008.

- [46] B. Seidenberg and E. S. Hurwitt, "Immediate reconstruction of the cervical esophagus by a revascularized isolated jejunal segment," *Surg Forum*, vol. 9, pp. 413-6, 1958.
- [47] B. Seidenberg, S. S. Rosenak, E. S. Hurwitt, and M. L. Som, "Immediate reconstruction of the cervical esophagus by a revascularized isolated jejunal segment," *Ann Surg*, vol. 149, pp. 162-71, Feb 1959.
- [48] T. Jegliński, J. Szmidt, Z. Szlenk, S. Frunze, "Odległe wyniki operacji zaawansowanego raka gardła dolnego z jednoczasowym odtworzeniem wolnym autoprzeszczepem jelita cienkiego," *Otolaryngol Pol*, vol. 48, pp. 3-10, 1994.
- [49] H. J. Meyer, "Plastic reconstruction of oral cavity and pharynx with microscopically revascularized intestinal grafts," *Otolaryngol Pol*, vol. 44, pp. 185-7, 1990.
- [50] P. Szwedowicz, A. Bruzgielewicz, K. Niemczyk, B. Brożyna, J. Jaworowski, E. Osuch-Wójcikiewicz, "Zastosowanie mikronaczyniowych wolnych płatów powięziowo-skórnych i mięśniowo-skórnych w chirurgii głowy i szyi," *Otolaryngol Pol*, vol. 65, pp. 53-9, Sep 2011.
- [51] C. A. Hiebert and G. O. Cummings, "Successful replacement of the cervical esophagus by transplantation and revascularization of a free graft of gastric antrum," *Ann Surg*, vol. 154, pp. 103-6, Jul 1961.
- [52] S. W. Bayles and R. E. Hayden, "Gastro-omental free flap reconstruction of the head and neck," *Arch Facial Plast Surg*, vol. 10, pp. 255-9, 2008 Jul-Aug 2008.
- [53] J. C. Marques Faria, M. L. Rodrigues, G. P. Scopel, L. P. Kowalski, and M. C. Ferreira, "The versatility of the free lateral arm flap in head and neck soft tissue reconstruction: clinical experience of 210 cases," *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, vol. 61, pp. 172-9, 2008.
- [54] G. F. Yang, P. J. Chen, Y. Z. Gao, X. Y. Liu, J. Li, and S. X. Jiang, "Forearm free skin flap transplantation: a report of 56 cases.," vol. 61, ed: Natl Med J China, 1981, pp. 139-141.
- [55] W. Gołąbek, H. Siwiec, J. Klatka, A. Kłos, "Zamykanie gardła po faryngolaryngektomii," *Otolaryngol Pol*, vol. 54, pp. 47-9, 2000.
- [56] A. Kłos, W. Gołąbek, W. Olszański, "Wolny płat skóry przedramienia z mikrozespoleniem naczyń do rekonstrukcji gardła," *Otolaryngol Pol*, vol. 54, pp. 29-31, 2000.
- [57] M. Pabiszczak, J. Banaszewski, A. Balcerowiak, W. Szyfter, "Cena uzyskania wolnego płata przedramienia w rekonstrukcjach w obrębie jamy ustnej i gardła – powikłania miejsca donorowego.," *Otolaryngol Pol*, vol. 66, pp. 353-8, 2012 Sep-Oct 2012.
- [58] M. J. Lovie, G. M. Duncan, and D. W. Glasson, "The ulnar artery forearm free flap," *Br J Plast Surg*, vol. 37, pp. 486-92, Oct 1984.
- [59] K. K. Li, A. H. Salibian, G. R. Allison, M. E. Krugman, W. Armstrong, B. Wong, *et al.*, "Pharyngoesophageal reconstruction with the ulnar forearm flap," *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 124, pp. 1146-51, Oct 1998.
- [60] Y. G. Song, G. Z. Chen, and Y. L. Song, "The free thigh flap: a new free flap concept based on the septocutaneous artery," *Br J Plast Surg*, vol. 37, pp. 149-59, Apr 1984.
- [61] C. Piazza, V. Taglietti, and P. Nicolai, "Reconstructive options after total laryngectomy with subtotal or circumferential hypopharyngectomy and cervical esophagectomy," *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 20, pp. 77-88, Apr 2012.
- [62] W. F. Chen, K. P. Chang, C. H. Chen, V. B. Shyu, and H. K. Kao, "Outcomes of anterolateral thigh flap reconstruction for salvage laryngopharyngectomy for hypopharyngeal cancer after concurrent chemoradiotherapy," *PLoS One*, vol. 8, p. e53985, 2013.
- [63] P. Golusiński, L. Luczewski, J. Pazdrowski, T. Synowiec, P. Pieńkowski, P. Chęciński, "The role of colour duplex sonography in preoperative perforator mapping of the anterolateral thigh flap," *Eur Arch Otorhinolaryngol*, Jul 2013.
- [64] J. Pazdrowski, T. Synowiec, P. J. Golusiński, P. Golusiński, P. Pieńkowski, Ł. Luczewski, *i wsp.*, "Doświadczenia własne w zastosowaniu wolnych płatów udowych do rekonstrukcji ubytków po rozległych operacjach nowotworów złośliwych głowy i szyi," *Otolaryngol Pol*, vol. 66, pp. 51-5, 2012 Jan-Feb 2012.
- [65] T. B. Grage and C. A. Quick, "The use of revascularized ileocolic autografts for primary repair after pharyngolaryngoesophagectomy," *Am J Surg*, vol. 136, pp. 477-85, Oct 1978.
- [66] H. Kawahara, T. Shiraishi, H. Yasugawa, K. Okamura, and T. Shirakusa, "A new surgical technique for voice restoration after laryngopharyngoesophagectomy with a free ileocolic graft: preliminary report," *Surgery*, vol. 111, pp. 569-75, May 1992.

- [67] J. C. Goligher and I. G. Robin, "Use of left colon for reconstruction of pharynx and oesophagus after pharyngectomy," *Br J Surg*, vol. 42, pp. 283-90, Nov 1954.
- [68] A. Sartoris, G. Succo, P. Mioli, and G. Merlino, "Reconstruction of the pharynx and cervical esophagus using ileocolic free autograft," *Am J Surg*, vol. 178, pp. 316-22, Oct 1999.
- [69] Y. S. Leu, C. M. Huang, C. C. Yang, H. T. Hsiao, and Y. C. Chang, "Functional outcome following free ileocolic flap in total pharyngolaryngectomy," *Acta Otolaryngol*, vol. 128, pp. 702-5, Jun 2008.
- [70] M. Kobayashi, E. Meguro, Y. Hayakawa, T. Irinoda, and Y. Noda, "A new technique using free ileocaecal patch transplantation for secondary voice restoration after total laryngectomy," *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, vol. 61, pp. e5-9, Sep 2008.
- [71] Z. Jinming, C. Xiaoxuan, P. Jieren, and P. Shujuan, "The rectus abdominis musculoperitoneal (RAMP) flap for the reconstruction of complicated pharyngoesophageal defects," *Br J Plast Surg*, vol. 58, pp. 608-13, Jul 2005.
- [72] J. W. Frederick, L. Sweeny, W. R. Carroll, G. E. Peters, and E. L. Rosenthal, "Outcomes in head and neck reconstruction by surgical site and donor site," *Laryngoscope*, vol. 123, pp. 1612-7, Jul 2013.
- [73] E. Ziętek, J. Sieczka, M. Malec, M. Wasilewska, "Chirurgiczne leczenie raka gardła dolnego: metody rekonstrukcji," *Otolaryngol Pol*, vol. 52, pp. 251-7, 1998.
- [74] A. C. Kierner, M. Aigner, I. Zelenka, G. Riedl, and M. Burian, "The blood supply of the sternocleidomastoid muscle and its clinical implications," *Arch Surg*, vol. 134, pp. 144-7, Feb 1999.
- [75] A. C. Kierner, I. Zelenka, and W. Gstoettner, "The sternocleidomastoid flap--its indications and limitations," *Laryngoscope*, vol. 111, pp. 2201-4, Dec 2001.
- [76] M. E. Couch, "Laryngopharyngectomy with reconstruction," *Otolaryngol Clin North Am*, vol. 35, pp. 1097-114, Oct 2002.
- [77] K. Schwager, F. Hoppe, R. Hagen, and F. X. Brunner, "Free-flap reconstruction for laryngeal preservation after partial laryngectomy in patients with extended tumors of the oropharynx and hypopharynx," *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 256, pp. 280-2, 1999.
- [78] U. Katzenell, E. Yeheskeli, S. Segal, and E. Eviatar, "Hemilaryngeal flap for hypopharyngeal reconstruction in pyriform sinus carcinoma," *Acta Otolaryngol*, vol. 127, pp. 4-7, Jan 2007.
- [79] P. Y. Chu and S. Y. Chang, "Reconstruction of the hypopharynx after surgical treatment of squamous cell carcinoma," *J Chin Med Assoc*, vol. 72, pp. 351-5, Jul 2009.
- [80] A. Rinaldo, A. R. Shaha, W. I. Wei, C. E. Silver, and A. Ferlito, "Microvascular free flaps: a major advance in head and neck reconstruction," *Acta Otolaryngol*, vol. 122, pp. 779-84, Oct 2002.
- [81] C. o. C. S. C. a. A. S. International Union Against Cancer (UICC), "Clinical stage classification and presentation of results, malignant tumours of the breast and larynx.," ed. Paris, 1958.
- [82] "TNM Classification of malignant tumours.," 1st Edition. ed. Geneva: Union Internationale Contre le Cancer, 1968.
- [83] J. Newall, "Problems in the development of a TNM system of staging for cancer of the head and neck," *Bull N Y Acad Med*, vol. 43, pp. 959-66, Nov 1967.
- [84] M. H. Harmer, *TNM Classification of Malignant Tumours*, 3rd ed. ed. Geneva: Union Internationale Contre le Cancer, 1978.
- [85] R. V. Hutter, "At last--worldwide agreement on the staging of cancer," *Arch Surg*, vol. 122, pp. 1235-9, Nov 1987.
- [86] P. Hermanek and L. H. Sobin, *TNM classification of malignant tumours*, 4th fully rev. ed. / edited by P. Hermanek and L.H. Sobin. ed. Berlin ; London: Springer, 1987.
- [87] L. H. Sobin and I. D. Fleming, "TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer," *Cancer*, vol. 80, pp. 1803-4, Nov 1997.
- [88] L. H. Sobin and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*, 5th ed. / edited by L.H. Sobin and Ch. Wittekind. ed. New York ; Chichester: Wiley, 1997.

- [89] S. G. Patel and J. P. Shah, "TNM staging of cancers of the head and neck: striving for uniformity among diversity," *CA Cancer J Clin*, vol. 55, pp. 242-58; quiz 261-2, 264, 2005 Jul-Aug 2005.
- [90] L. H. Sobin and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*, 6th ed. / edited by L.H. Sobin and Ch. Wittekind. ed. New York ; [Chichester]: Wiley-Liss, 2002.
- [91] L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*, 7th ed. ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010.
- [92] L. H. Schwartz, M. Ozsahin, G. N. Zhang, E. Touboul, F. De Vataire, P. Andolenko, *et al.*, "Synchronous and metachronous head and neck carcinomas," *Cancer*, vol. 74, pp. 1933-8, Oct 1994.
- [93] D. M. Parkin and C. S. Muir, "Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data," *IARC Sci Publ*, pp. 45-173, 1992.
- [94] M. Wierzbicka, K. Szyfter, "Mnogie pierwotne nowotwory w obrębie głowy i szyi. Podłoże genetyczne," *Postępy w chirurgii głowy i szyi*, vol. 1, pp. 21-40, 2003.
- [95] "Krajowy Rejestr Nowotworów w Polsce, Centrum Onkologii w Warszawie,"
- [96] "Cancer incidence in five continents. Volume IX," *IARC Sci Publ*, pp. 1-837, 2008.
- [97] K. Ligier, A. Belot, G. Launoy, M. Velten, N. Bossard, J. Iwaz, *et al.*, "Descriptive epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in France: incidence over 1980-2005 and projection to 2010," *Oral Oncol*, vol. 47, pp. 302-7, Apr 2011.
- [98] L. Davies and H. G. Welch, "Epidemiology of head and neck cancer in the United States," *Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 135, pp. 451-7, Sep 2006.
- [99] P. Gustavsson, R. Jakobsson, H. Johansson, F. Lewin, S. Norell, and L. E. Rutkvist, "Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden," *Occup Environ Med*, vol. 55, pp. 393-400, Jun 1998.
- [100] J. Olsen, S. Sabroe, and J. Ipsen, "Effect of combined alcohol and tobacco exposure on risk of cancer of the hypopharynx," *J Epidemiol Community Health*, vol. 39, pp. 304-7, Dec 1985.
- [101] A. Jemal, R. Siegel, E. Ward, T. Murray, J. Xu, C. Smigal, *et al.*, "Cancer statistics, 2006," *CA Cancer J Clin*, vol. 56, pp. 106-30, 2006 Mar-Apr 2006.
- [102] P. C. Wahlberg, K. E. Andersson, A. T. Björklund, and T. R. Möller, "Carcinoma of the hypopharynx: analysis of incidence and survival in Sweden over a 30-year period," *Head Neck*, vol. 20, pp. 714-9, Dec 1998.
- [103] C. Tarnowska, E. Jaworowska, G. Matyja, M. Kawczyński, P. Maj, M. Wasilewska, *i wsp.*, "Chirurgiczne metody leczenia raka krtani i gardła dolnego stosowane w Klinice Szczecińskiej w latach 1970-2002," *Otolaryngol Pol*, vol. 58, pp. 139-48, 2004.
- [104] J. Sieczka, E. Ziętek, M. Wasilewska, "Wyniki leczenia raka gardła dolnego: wybrane czynniki prognostyczne," *Otolaryngol Pol*, vol. 53, pp. 659-65, 1999.
- [105] J. Sieczka and E. Ziętek, "Rak gardła dolnego: wyniki leczenia," *Otolaryngol Pol*, vol. 54 Suppl 31, pp. 232-4, 2000.
- [106] S. Bień, B. Kamiński, S. Żyłka, R. Męzyk, Z. Piasta, "Evolution of the epidemiology and clinical characteristics of larynx and hypopharynx carcinoma in Poland from 1991 to 2001," *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 265 Suppl 1, pp. S39-46, Jul 2008.
- [107] J. Sowa, A. Konarska, "Zachorowalność na raka krtani i gardła dolnego w rejonie Pomorza Zachodniego w latach 1990-2000," *Otolaryngol Pol*, vol. 61, pp. 433-9, 2007.
- [108] I. Rzewnicki, J. Biszewska, "Epidemiologia raka krtani i gardła dolnego w latach 1988–2012 w materiale Kliniki Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku," *Otolaryngol Pol*, vol. 67, pp. 265-73, 2013 Nov-Dec 2013.
- [109] E. Hassmann-Poznańska, I. Rzewnicki, H. Korn-Rydzewska, "Rak zachyłka gruszkowatego w materiale białostockiej Kliniki Laryngologicznej," *Otolaryngol Pol*, vol. 41, pp. 383-90, 1987.
- [110] I. Rzewnicki, J. Łuczaj, E. Olszewska, M. Lachowicz, "Analiza epidemiologiczna chorych na raka krtani i gardła dolnego leczonych w Klinice Otolaryngologii AM w Białymstoku w latach 1986-1999," *Otolaryngol Pol*, vol. 56, pp. 19-21, 2002.
- [111] H. T. Hoffman, L. H. Karnell, J. P. Shah, S. Ariyan, G. S. Brown, W. E. Fee, *et al.*, "Hypopharyngeal cancer patient care evaluation," *Laryngoscope*, vol. 107, pp. 1005-17, Aug 1997.

- [112] A. Sewnaik, J. J. Hoorweg, P. P. Knegt, M. H. Wieringa, J. M. van der Beek, and J. D. Kerrebijn, "Treatment of hypopharyngeal carcinoma: analysis of nationwide study in the Netherlands over a 10-year period," *Clin Otolaryngol*, vol. 30, pp. 52-7, Feb 2005.
- [113] D. Dequanter, P. Lothaire, K. Zouaoui, and D. Brohée, "Epidemiology and clinical characteristics of larynx and hypopharynx carcinoma: a comparative study in the Hainaut and review of the literature," *Acta Chir Belg*, vol. 112, pp. 423-5, 2012 Nov-Dec 2012.
- [114] P. Boffetta, L. Richiardi, F. Berrino, J. Estève, P. Pisani, P. Crosignani, *et al.*, "Occupation and larynx and hypopharynx cancer: an international case-control study in France, Italy, Spain, and Switzerland," *Cancer Causes Control*, vol. 14, pp. 203-12, Apr 2003.
- [115] A. J. Tuyns, J. Estève, L. Raymond, F. Berrino, E. Benhamou, F. Blanchet, *et al.*, "Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France)," *Int J Cancer*, vol. 41, pp. 483-91, Apr 1988.
- [116] Y. C. Lee, M. Marron, S. Benhamou, C. Bouchardy, W. Ahrens, H. Pohlabein, *et al.*, "Active and involuntary tobacco smoking and upper aerodigestive tract cancer risks in a multicenter case-control study," *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 18, pp. 3353-61, Dec 2009.
- [117] *National Cancer Institute*. Dostępne na stronie:
<http://www.cancer.gov/dictionary?Cdrid=306510>
- [118] G. Menvielle, D. Luce, P. Goldberg, I. Bugel, and A. Leclerc, "Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France," *Eur J Cancer Prev*, vol. 13, pp. 165-72, Jun 2004.
- [119] A. Sapkota, V. Gajalakshmi, D. H. Jetly, S. Roychowdhury, R. P. Dikshit, P. Brennan, *et al.*, "Smokeless tobacco and increased risk of hypopharyngeal and laryngeal cancers: a multicentric case-control study from India," *Int J Cancer*, vol. 121, pp. 1793-8, Oct 2007.
- [120] S. T. Mayne, B. Cartmel, V. Kirsh, and W. J. Goodwin, "Alcohol and tobacco use prediagnosis and postdiagnosis, and survival in a cohort of patients with early stage cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx," *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 18, pp. 3368-74, Dec 2009.
- [121] "Alcohol drinking. IARC Working Group, Lyon, 13-20 October 1987," *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, vol. 44, pp. 1-378, 1988.
- [122] I. Rzewnicki, S. Chodyncki, E. Hassman-Poznańska, J. Poniatowska, "Alkoholizm u pacjentów z rakiem gardła," *Pol Tyg Lek*, vol. 44, pp. 581-3, Jun 1989.
- [123] J. L. Marchand, D. Luce, A. Leclerc, P. Goldberg, E. Orłowski, I. Bugel, *et al.*, "Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers: results of a case-control study," *Am J Ind Med*, vol. 37, pp. 581-9, Jun 2000.
- [124] L. Laforest, D. Luce, P. Goldberg, D. Bégin, M. Gérin, P. A. Demers, *et al.*, "Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France," *Occup Environ Med*, vol. 57, pp. 767-73, Nov 2000.
- [125] J. M. Haguenoer, S. Cordier, C. Morel, J. L. Lefebvre, and D. Hemon, "Occupational risk factors for upper respiratory tract and upper digestive tract cancers," *Br J Ind Med*, vol. 47, pp. 380-3, Jun 1990.
- [126] A. Sapkota, V. Gajalakshmi, D. H. Jetly, S. Roychowdhury, R. P. Dikshit, P. Brennan, *et al.*, "Indoor air pollution from solid fuels and risk of hypopharyngeal/laryngeal and lung cancers: a multicentric case-control study from India," *Int J Epidemiol*, vol. 37, pp. 321-8, Apr 2008.
- [127] M. Morita, H. Kuwano, T. Nakashima, A. Taketomi, H. Baba, T. Saito, *et al.*, "Family aggregation of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: special reference to multiplicity of cancer in upper aerodigestive tract," *Int J Cancer*, vol. 76, pp. 468-71, May 1998.
- [128] C. Canova, L. Richiardi, F. Merletti, M. Pentenero, C. Gervasio, G. Tanturri, *et al.*, "Alcohol, tobacco and genetic susceptibility in relation to cancers of the upper aerodigestive tract in northern Italy," *Tumori*, vol. 96, pp. 1-10, 2010 Jan-Feb 2010.
- [129] T. Asakage, A. Yokoyama, T. Haneda, M. Yamazaki, M. Muto, T. Yokoyama, *et al.*, "Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases, and drinking, smoking and diet in Japanese men with oral and pharyngeal squamous cell carcinoma," *Carcinogenesis*, vol. 28, pp. 865-74, Apr 2007.

- [130] C. W. Twu, R. S. Jiang, C. H. Shu, and J. C. Lin, "Association of p53 codon 72 polymorphism with risk of hypopharyngeal squamous cell carcinoma in Taiwan," *J Formos Med Assoc*, vol. 105, pp. 99-104, Feb 2006.
- [131] A. Cromer, A. Carles, R. Millon, G. Ganguli, F. Chalmel, F. Lemaire, *et al.*, "Identification of genes associated with tumorigenesis and metastatic potential of hypopharyngeal cancer by microarray analysis," *Oncogene*, vol. 23, pp. 2484-98, Apr 2004.
- [132] M. Pyd, I. Rzewnicki, U. Suwayach, "Grupy krwi układu ABO u pacjentów z rakiem krtani i gardła dolnego," *Otolaryngol Pol*, vol. 49 Suppl 20, pp. 396-8, 1995.
- [133] D. D. Wilson, A. S. Rahimi, D. K. Saylor, E. B. Stelow, M. J. Jameson, D. C. Shonka, *et al.*, "p16 not a prognostic marker for hypopharyngeal squamous cell carcinoma," *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 138, pp. 556-61, Jun 2012.
- [134] J. N. Shaughnessy, H. Farghaly, L. Wilson, R. Redman, K. Potts, J. Bumpous, *et al.*, "HPV: A factor in organ preservation for locally advanced larynx and hypopharynx cancer?," *Am J Otolaryngol*, vol. 35, pp. 19-24, 2014 Jan-Feb 2014.
- [135] G. L. Clayman, M. G. Stewart, R. S. Weber, A. K. el-Naggar, and E. A. Grimm, "Human papillomavirus in laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. Relationship to survival," *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 120, pp. 743-8, Jul 1994.
- [136] M. P. Copper, C. F. Smit, L. D. Stanojcic, P. P. Devriese, P. F. Schouwenburg, and L. M. Mathus-Vliegen, "High incidence of laryngopharyngeal reflux in patients with head and neck cancer," *Laryngoscope*, vol. 110, pp. 1007-11, Jun 2000.
- [137] P. H. Ward and D. G. Hanson, "Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx," *Laryngoscope*, vol. 98, pp. 1195-9, Nov 1988.
- [138] S. Aggarwal, Y. Takada, S. Singh, J. N. Myers, and B. B. Aggarwal, "Inhibition of growth and survival of human head and neck squamous cell carcinoma cells by curcumin via modulation of nuclear factor-kappaB signaling," *Int J Cancer*, vol. 111, pp. 679-92, Sep 2004.
- [139] S. Toma, L. Bonelli, A. Sartoris, E. Mira, A. Antonelli, F. Beatrice, *et al.*, "13-cis retinoic acid in head and neck cancer chemoprevention: results of a randomized trial from the Italian Head and Neck Chemoprevention Study Group," *Oncol Rep*, vol. 11, pp. 1297-305, Jun 2004.
- [140] M. Shimizu, S. Adachi, M. Masuda, O. Kozawa, and H. Moriwaki, "Cancer chemoprevention with green tea catechins by targeting receptor tyrosine kinases," *Mol Nutr Food Res*, vol. 55, pp. 832-43, Jun 2011.
- [141] J. Estève, E. Riboli, G. Péquignot, B. Terracini, F. Merletti, P. Crosignani, *et al.*, "Diet and cancers of the larynx and hypopharynx: the IARC multi-center study in southwestern Europe," *Cancer Causes Control*, vol. 7, pp. 240-52, Mar 1996.
- [142] G. Jacznewski, "Dolegliwości i objawy," w *Rak krtani i gardła dolnego*, G. Janczewski i E. Osuch-Wójcikiewicz, Bielsko-Biała: Alfa Medica Press, 2002.
- [143] I. Rzewnicki, "Przyczyny późnego zgłaszania się do leczenia chorych na raka krtani i gardła dolnego w regionie północno-wschodnim Polski," *Otolaryngol Pol*, vol. 44, pp. 219-23, 1990.
- [144] I. Rzewnicki, J. Łuczaj, E. Olszewska, "Przyczyny opóźnień w leczeniu raka krtani i gardła dolnego w regionie północno-wschodnim Polski w latach 1986-1999," *Otolaryngol Pol*, vol. 56, pp. 169-71, 2002.
- [145] L. V. Johansen, C. Grau, and J. Overgaard, "Hypopharyngeal squamous cell carcinoma--treatment results in 138 consecutively admitted patients," *Acta Oncol*, vol. 39, pp. 529-36, 2000.
- [146] J. P. Triboulet, C. Mariette, D. Chevalier, and H. Amrouni, "Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: analysis of 209 cases," *Arch Surg*, vol. 136, pp. 1164-70, Oct 2001.
- [147] N. B. Ibrahim, J. C. Briggs, and C. M. Corbishley, "Extrapulmonary oat cell carcinoma," *Cancer*, vol. 54, pp. 1645-61, Oct 1984.
- [148] R. J. Stanley, L. H. Weiland, L. W. DeSanto, and H. B. Neel, "Lymphoepithelioma (undifferentiated carcinoma) of the laryngohypopharynx," *Laryngoscope*, vol. 95, pp. 1077-81, Sep 1985.
- [149] M. J. McKay and A. M. Bilous, "Basaloid-squamous carcinoma of the hypopharynx," *Cancer*, vol. 63, pp. 2528-31, Jun 1989.

- [150] K. D. Olsen, J. E. Lewis, and V. J. Suman, "Spindle cell carcinoma of the larynx and hypopharynx," *Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 116, pp. 47-52, Jan 1997.
- [151] C. Godballe, K. Jørgensen, O. Hansen, and L. Bastholt, "Hypopharyngeal cancer: results of treatment based on radiation therapy and salvage surgery," *Laryngoscope*, vol. 112, pp. 834-8, May 2002.
- [152] T. F. Pingree, R. K. Davis, O. Reichman, and L. Derrick, "Treatment of hypopharyngeal carcinoma: a 10-year review of 1,362 cases," *Laryngoscope*, vol. 97, pp. 901-4, Aug 1987.
- [153] T. Inoue, Y. Shigematsu, and T. Sato, "Treatment of carcinoma of the hypopharynx," *Cancer*, vol. 31, pp. 649-55, Mar 1973.
- [154] S. Bień, S. Żyłka, "Wyniki leczenia chirurgicznego i skojarzonego (chirurgia + telegammaterapia) chorych z rakiem krtani i części krtaniowej gardła leczonych na Oddziale Otolaryngologii Wojewódzkiego Szpitala Zespólnego w Kielcach w latach 1978-1997," *Otolaryngol Pol*, vol. 57, pp. 347-53, 2003.
- [155] S. Żyłka, S. Bień, "Niepowodzenia leczenia skojarzonego (chirurgia i radioterapia) raka krtani i gardła dolnego - 20-letnie doświadczenie Oddziału Otolaryngologii Szpitala Zespólnego w Kielcach," *Otolaryngol Pol*, vol. 58, pp. 311-9, 2004.
- [156] J. Biszewska, I. Rzewnicki, M. Różańska-Kudelska, U. Wierzbą, M. Jackiewicz, "Rozwój raka krtani i gardła dolnego w ostatnim dziesięcioleciu," *Pol Merkur Lekarski*, vol. 19, pp. 351-2, Sep 2005.
- [157] L. Michaels, "Squamous carcinoma of the hypopharynx.," ed London: Springer-Verlag, 1987.
- [158] H. Iro and F. Waldfahrer, "Evaluation of the newly updated TNM classification of head and neck carcinoma with data from 3247 patients," *Cancer*, vol. 83, pp. 2201-7, Nov 1998.
- [159] H. E. Eckel, S. Staar, P. Volling, C. Sittel, M. Damm, and M. Jungehuelsing, "Surgical treatment for hypopharynx carcinoma: feasibility, mortality, and results," *Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 124, pp. 561-9, May 2001.
- [160] A. S. Jones, P. Morar, D. E. Phillips, J. K. Field, D. Husband, and T. R. Helliwell, "Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma," *Cancer*, vol. 75, pp. 1343-53, Mar 1995.
- [161] E. Yamamoto, H. Shibuya, R. Yoshimura, and M. Miura, "Site specific dependency of second primary cancer in early stage head and neck squamous cell carcinoma," *Cancer*, vol. 94, pp. 2007-14, Apr 2002.
- [162] J. G. Spector, D. G. Sessions, B. H. Haughey, K. S. Chao, J. Simpson, S. El Mofty, *et al.*, "Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx," *Laryngoscope*, vol. 111, pp. 1079-87, Jun 2001.
- [163] Y. B. Hsu, P. Y. Chu, J. C. Liu, M. C. Lan, S. Y. Chang, T. L. Tsai, *et al.*, "Role of chest computed tomography in head and neck cancer," *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 134, pp. 1050-4, Oct 2008.
- [164] J. T. Licciardello, M. R. Spitz, and W. K. Hong, "Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 17, pp. 467-76, Sep 1989.
- [165] L. J. Liao, H. W. Chou, C. T. Wang, C. S. Chung, and M. S. Lai, "The impact of second primary malignancies on head and neck cancer survivors: a nationwide cohort study," *PLoS One*, vol. 8, p. e62116, 2013.
- [166] R. J. Amdur, W. M. Mendenhall, S. P. Stringer, D. B. Villaret, and N. J. Cassisi, "Organ preservation with radiotherapy for T1-T2 carcinoma of the pyriform sinus," *Head Neck*, vol. 23, pp. 353-62, May 2001.
- [167] R. W. Hinerman, R. J. Amdur, W. M. Mendenhall, D. B. Villaret, and K. T. Robbins, "Hypopharyngeal carcinoma," *Curr Treat Options Oncol*, vol. 3, pp. 41-9, Feb 2002.
- [168] W. M. Mendenhall, J. T. Parsons, S. P. Stringer, N. J. Cassisi, and R. R. Million, "Radiotherapy alone or combined with neck dissection for T1-T2 carcinoma of the pyriform sinus: an alternative to conservation surgery," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 27, pp. 1017-27, Dec 1993.
- [169] F. A. Pameijer, A. A. Mancuso, W. M. Mendenhall, J. T. Parsons, S. K. Mukherji, R. Hermans, *et al.*, "Evaluation of pretreatment computed tomography as a predictor of local

- control in T1/T2 pyriform sinus carcinoma treated with definitive radiotherapy," *Head Neck*, vol. 20, pp. 159-68, Mar 1998.
- [170] R. Kania, S. Hans, D. Garcia, D. Brasnu, E. De Mones, and O. Laccourreye, "Supracricoid hemilaryngopharyngectomy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. Part II: Incidence and consequences of local recurrence," *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol. 114, pp. 95-104, Feb 2005.
 - [171] H. Laccourreye, J. Lacau St Guily, D. Brasnu, A. Fabre, and M. Menard, "Supracricoid hemilaryngopharyngectomy. Analysis of 240 cases," *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol. 96, pp. 217-21, 1987 Mar-Apr 1987.
 - [172] O. Laccourreye, A. Mérite-Drancy, D. Brasnu, E. Chabardes, R. Cauchois, M. Ménard, *et al.*, "Supracricoid hemilaryngopharyngectomy in selected pyriform sinus carcinoma staged as T2," *Laryngoscope*, vol. 103, pp. 1373-9, Dec 1993.
 - [173] O. Laccourreye, L. Laccourreye, L. Crevier-Buchman, D. Brasnu, and G. S. Weinstein, "Supracricoid hemilaryngopharyngectomy conversion to Pearson's near-total laryngectomy: a case report," *Head Neck*, vol. 19, pp. 232-4, May 1997.
 - [174] O. Laccourreye, E. Ishoo, E. de Mones, D. Garcia, R. Kania, and S. Hans, "Supracricoid hemilaryngopharyngectomy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. Part I: Technique, complications, and long-term functional outcome," *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol. 114, pp. 25-34, Jan 2005.
 - [175] A. Martin, M. C. Jäckel, H. Christiansen, M. Mahmoodzada, M. Kron, and W. Steiner, "Organ preserving transoral laser microsurgery for cancer of the hypopharynx," *Laryngoscope*, vol. 118, pp. 398-402, Mar 2008.
 - [176] W. Steiner, P. Ambrosch, C. F. Hess, and M. Kron, "Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma," *Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 124, pp. 58-67, Jan 2001.
 - [177] D. Chevalier, J. B. Watelet, J. A. Darras, and J. J. Piquet, "Supraglottic hemilaryngopharyngectomy plus radiation for the treatment of early lateral margin and pyriform sinus carcinoma," *Head Neck*, vol. 19, pp. 1-5, Jan 1997.
 - [178] R. P. Andrade, L. P. Kowalski, L. J. Vieira, and C. R. Santos, "Survival and functional results of Pearson's near-total laryngectomy for larynx and pyriform sinus carcinoma," *Head Neck*, vol. 22, pp. 12-6, Jan 2000.
 - [179] B. W. Pearson, L. W. DeSanto, K. D. Olsen, and J. R. Salassa, "Results of near-total laryngectomy," *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol. 107, pp. 820-5, Oct 1998.
 - [180] S. Temam, F. Janot, M. Germain, M. Julieron, E. Bretagne, J. N. Myers, *et al.*, "Functional results with advanced hypopharyngeal carcinoma treated with circular near-total pharyngolaryngectomy and jejunal free-flap repair," *Head Neck*, vol. 28, pp. 8-14, Jan 2006.
 - [181] C. L. Kuo, T. L. Lee, and P. Y. Chu, "Conservation surgery for hypopharyngeal cancer: changing paradigm from open to endoscopic," *Acta Otolaryngol*, vol. 133, pp. 1096-103, Oct 2013.
 - [182] J. J. Coleman, "Reconstruction of the pharynx and cervical esophagus," *Semin Surg Oncol*, vol. 11, pp. 208-20, 1995 May-Jun 1995.
 - [183] G. Spriano, R. Pellini, and R. Roselli, "Pectoralis major myocutaneous flap for hypopharyngeal reconstruction," *Plast Reconstr Surg*, vol. 110, pp. 1408-13; discussion 1414-6, Nov 2002.
 - [184] J. P. Anthony, P. C. Neligan, L. E. Rotstein, and J. Coleman, "Reconstruction of partial laryngopharyngectomy defects," *Head Neck*, vol. 19, pp. 541-4, Sep 1997.
 - [185] J. R. Clark, J. de Almeida, R. Gilbert, J. Irish, D. Brown, P. Neligan, *et al.*, "Primary and salvage (hypo)pharyngectomy: Analysis and outcome," *Head Neck*, vol. 28, pp. 671-7, Aug 2006.
 - [186] J. Y. Chan and W. I. Wei, "Current management strategy of hypopharyngeal carcinoma," *Auris Nasus Larynx*, vol. 40, pp. 2-6, Feb 2013.
 - [187] A. A. Dünne, B. J. Folz, C. Kuropkat, and J. A. Werner, "Extent of surgical intervention in case of N0 neck in head and neck cancer patients: an analysis of data collection of 39 hospitals," *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 261, pp. 295-303, Jul 2004.
 - [188] J. P. Shah, "Extent of surgical intervention in case of N0 neck in head and neck cancer patients," *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 261, pp. 293-4, Jul 2004.

- [189] B. S. Koo, Y. C. Lim, J. S. Lee, Y. H. Kim, S. H. Kim, and E. C. Choi, "Management of contralateral N0 neck in pyriform sinus carcinoma," *Laryngoscope*, vol. 116, pp. 1268-72, Jul 2006.
- [190] M. Magnano, G. Bongioannini, W. Lerda, G. Canale, E. Tondolo, M. Bona, *et al.*, "Lymphnode metastasis in head and neck squamous cells carcinoma: multivariate analysis of prognostic variables," *J Exp Clin Cancer Res*, vol. 18, pp. 79-83, Mar 1999.
- [191] R. M. Byers, P. F. Wolf, and A. J. Ballantyne, "Rationale for elective modified neck dissection," *Head Neck Surg*, vol. 10, pp. 160-7, 1988 Jan-Feb 1988.
- [192] A. S. Jones, D. E. Phillips, T. R. Helliwell, and N. J. Roland, "Occult node metastases in head and neck squamous carcinoma," *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 250, pp. 446-9, 1993.
- [193] J. A. Kirchner, "Pyriform sinus cancer: a clinical and laboratory study," *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol. 84, pp. 793-803, 1975 Nov-Dec 1975.
- [194] J. G. Buckley and K. MacLennan, "Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution," *Head Neck*, vol. 22, pp. 380-5, Jul 2000.
- [195] J. G. Buckley and T. Feber, "Surgical treatment of cervical node metastases from squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: evaluation of the evidence for modifications of neck dissection," *Head Neck*, vol. 23, pp. 907-15, Oct 2001.
- [196] M. Jaehne, J. Ussmüller, and W. Kehrl, "Resection of the sternocleidomastoid muscle during radical neck dissection," *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 258, pp. 192-7, May 2001.
- [197] Y. Güldiken, K. S. Orhan, T. Demirel, H. I. Ural, E. A. Yücel, and K. Değer, "Assessment of shoulder impairment after functional neck dissection: long term results," *Auris Nasus Larynx*, vol. 32, pp. 387-91, Dec 2005.
- [198] K. T. Robbins, "Indications for selective neck dissection: when, how, and why," *Oncology (Williston Park)*, vol. 14, pp. 1455-64; discussion 1467-9, Oct 2000.
- [199] Y. H. Joo, D. I. Sun, K. J. Cho, J. H. Cho, and M. S. Kim, "The impact of paratracheal lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the hypopharynx," *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 267, pp. 945-50, Jun 2010.
- [200] R. de Bree, C. R. Leemans, C. E. Silver, K. T. Robbins, J. P. Rodrigo, A. Rinaldo, *et al.*, "Paratracheal lymph node dissection in cancer of the larynx, hypopharynx, and cervical esophagus: the need for guidelines," *Head Neck*, vol. 33, pp. 912-6, Jun 2011.
- [201] R. Arriagada, F. Eschwege, Y. Cachin, and J. M. Richard, "The value of combining radiotherapy with surgery in the treatment of hypopharyngeal and laryngeal cancers," *Cancer*, vol. 51, pp. 1819-25, May 1983.
- [202] L. Tupchong, C. B. Scott, P. H. Blitzer, V. A. Marcial, L. D. Lowry, J. R. Jacobs, *et al.*, "Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 20, pp. 21-8, Jan 1991.
- [203] J. L. Lefebvre, G. Andry, D. Chevalier, B. Lubinski, L. Collette, L. Traissac, *et al.*, "Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891," *Ann Oncol*, vol. 23, pp. 2708-14, Oct 2012.
- [204] C. Beauvillain, M. Mahé, S. Bourdin, P. Peuvrel, P. Bergerot, A. Rivière, *et al.*, "Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas," *Laryngoscope*, vol. 107, pp. 648-53, May 1997.
- [205] S. Samant, P. Kumar, J. Wan, C. Hanchett, F. Vieira, T. Murry, *et al.*, "Concomitant radiation therapy and targeted cisplatin chemotherapy for the treatment of advanced pyriform sinus carcinoma: disease control and preservation of organ function," *Head Neck*, vol. 21, pp. 595-601, Oct 1999.
- [206] M. Merlano, M. Benasso, R. Corvò, R. Rosso, V. Vitale, F. Blengio, *et al.*, "Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck," *J Natl Cancer Inst*, vol. 88, pp. 583-9, May 1996.

- [207] P. Blanchard, B. Baujat, V. Holostenco, A. Bourredjem, C. Baey, J. Bourhis, *et al.*, "Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site," *Radiother Oncol*, vol. 100, pp. 33-40, Jul 2011.
- [208] G. P. Browman, D. I. Hodson, R. J. Mackenzie, N. Bestic, L. Zuraw, and C. C. O. P. G. I. H. a. N. C. D. S. Group, "Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis," *Head Neck*, vol. 23, pp. 579-89, Jul 2001.
- [209] J. P. Pignon, A. le Maître, E. Maillard, J. Bourhis, and M.-N. C. Group, "Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients," *Radiother Oncol*, vol. 92, pp. 4-14, Jul 2009.
- [210] J. Bernier, J. B. Vermorken, and W. M. Koch, "Adjuvant therapy in patients with resected poor-risk head and neck cancer," *J Clin Oncol*, vol. 24, pp. 2629-35, Jun 2006.
- [211] W. Sierszeń, "Powikłania ogólne leczenia chirurgicznego nowotworów regionu głowy i szyi," *Otolaryngol Pol*, vol. 65, pp. 258-61, 2011 Jul-Aug 2011.
- [212] P. Y. Chu and S. Y. Chang, "Reconstruction after resection of hypopharyngeal carcinoma: comparison of the postoperative complications and oncologic results of different methods," *Head Neck*, vol. 27, pp. 901-8, Oct 2005.
- [213] A. L. Cavalot, C. F. Gervasio, G. Nazionale, R. Albera, M. Bussi, A. Staffieri, *et al.*, "Pharyngocutaneous fistula as a complication of total laryngectomy: review of the literature and analysis of case records," *Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 123, pp. 587-92, Nov 2000.
- [214] S. S. Qureshi, P. Chaturvedi, P. S. Pai, D. A. Chaukar, M. S. Deshpande, K. A. Pathak, *et al.*, "A prospective study of pharyngocutaneous fistulas following total laryngectomy," *J Cancer Res Ther*, vol. 1, pp. 51-6, 2005 Jan-Mar 2005.
- [215] P. J. Gullane, J. M. Jabbour, J. J. Conley, and T. F. Nealon, "Correlation of pharyngeal fistulization with preoperative radiotherapy, reduced serum albumen, and dietary obstruction," *Otolaryngol Head Neck Surg (1979)*, vol. 87, pp. 311-7, 1979 May-Jun 1979.
- [216] W. Olszański, K. Zasławska, M. Pomarańska, E. Tryka, B. Piechnik, A. Andrzejczak, *i wsp.*, "Powikłania leczenia chirurgicznego raka krtani i gardła dolnego," *Otolaryngol Pol*, vol. 67, pp. 6-10, 2013 Jan-Feb 2013.
- [217] A. Kłos, W. Gołabek, K. Morshed, H. Siwiec, "Metody zamknięcia przetoki gardłowo-skórnej po laryngektomii całkowitej," *Otolaryngol Pol*, vol. 57, pp. 59-63, 2003.
- [218] S. Betlejewski, A. Szymańska-Skrzypek, "Przetoka gardłowo-skórna jako powikłanie laryngektomii całkowitej - wciąż aktualny problem kliniczny," *Otolaryngol Pol*, vol. 61, pp. 271-9, 2007.
- [219] J. Herranz, A. Sarandeses, M. F. Fernández, C. V. Barro, J. M. Vidal, and J. Gavilán, "Complications after total laryngectomy in nonradiated laryngeal and hypopharyngeal carcinomas," *Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 122, pp. 892-8, Jun 2000.
- [220] G. Namysłowski, E. Czecior, U. Steszewska, B. Orecka, E. Nowińska, W. Michalewski, "Ocena niepowodzeń w gojeniu się ran po całkowitym usunięciu krtani," *Otolaryngol Pol*, vol. 49, pp. 113-6, 1995.
- [221] B. Singh, P. G. Cordeiro, E. Santamaria, A. R. Shaha, D. G. Pfister, and J. P. Shah, "Factors associated with complications in microvascular reconstruction of head and neck defects," *Plast Reconstr Surg*, vol. 103, pp. 403-11, Feb 1999.
- [222] L. Sweeny, J. B. Golden, H. N. White, J. S. Magnuson, W. R. Carroll, and E. L. Rosenthal, "Incidence and outcomes of stricture formation postlaryngectomy," *Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 146, pp. 395-402, Mar 2012.
- [223] G. Guha, S. Gupta, and S. Chakraborty, "Pharyngo oesophageal strictures and its reconstruction by delto pectoral flaps," *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 57, pp. 229-34, Jul 2005.
- [224] C. M. Yap, "Use of combined contralateral deltopectoral skin flap and ipsilateral island latissimus dorsi myocutaneous flap for massive cervico-thoracic oesophagus defect repair," *Med J Malaysia*, vol. 60, pp. 364-6, Aug 2005.
- [225] S. Bień, A. Rinaldo, C. E. Silver, J. J. Fagan, L. W. Pratt, C. Tarnowska, *et al.*, "History of voice rehabilitation following laryngectomy," *Laryngoscope*, vol. 118, pp. 453-8, Mar 2008.

- [226] C. Tarnowska, E. Teresińska, G. Matyja, M. Wasilewska, "Morfologia i funkcja segmentu gardłowo-przłykowego," *Otolaryngol Pol*, vol. 56, pp. 537-42, 2002.
- [227] C. Tarnowska, B. Kołodziej, W. Domagała, D. Stańczyk, "Histomorfologia zwieracza gardłowo-przłykowego jako czynnik prognostyczny w opanowaniu mowy przłykowej," *Otolaryngol Pol*, vol. 57, pp. 561-8, 2003.
- [228] C. T. Chone, F. M. Gripp, A. L. Spina, and A. N. Crespo, "Primary versus secondary tracheoesophageal puncture for speech rehabilitation in total laryngectomy: long-term results with indwelling voice prosthesis," *Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 133, pp. 89-93, Jul 2005.
- [229] M. Quer, J. Burgués-Vila, and P. García-Crespillo, "Primary tracheoesophageal puncture vs esophageal speech," *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 118, pp. 188-90, Feb 1992.
- [230] A. Meyer, D. Wollbrück, A. Dietz, E. Brähler, O. Guntinas-Lichius, H. J. Vogel, *et al.*, "[Psychological morbidity in spouses of laryngectomized cancer patients: factors related to the probability of its occurrence]," *Psychother Psychosom Med Psychol*, vol. 62, pp. 163-9, May 2012.
- [231] S. Singer, H. Danker, A. Dietz, U. Kienast, F. Pabst, E. F. Meister, *et al.*, "Sexual problems after total or partial laryngectomy," *Laryngoscope*, vol. 118, pp. 2218-24, Dec 2008.
- [232] E. M. Sturgis and R. H. Miller, "Second primary malignancies in the head and neck cancer patient," *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol. 104, pp. 946-54, Dec 1995.
- [233] C. Vandenbrouck, F. Eschwege, A. De la Rochefordiere, H. Sicot, G. Mamelle, A. M. Le Ridant, *et al.*, "Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: retrospective study of 351 cases treated at the Institut Gustave-Roussy," *Head Neck Surg*, vol. 10, pp. 4-13, 1987 Sep-Oct 1987.
- [234] M. F. Chang, H. M. Wang, C. J. Kang, S. F. Huang, C. Y. Lin, K. H. Fang, *et al.*, "Treatment results for hypopharyngeal cancer by different treatment strategies and its secondary primary--an experience in Taiwan," *Radiat Oncol*, vol. 5, p. 91, 2010.
- [235] R. P. Dikshit, P. Boffetta, C. Bouchardy, F. Merletti, P. Crosignani, T. Cuchi, *et al.*, "Lifestyle habits as prognostic factors in survival of laryngeal and hypopharyngeal cancer: a multicentric European study," *Int J Cancer*, vol. 117, pp. 992-5, Dec 2005.
- [236] J. G. Spector, D. G. Sessions, B. Emami, J. Simpson, B. Haughey, J. Harvey, *et al.*, "Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: a nonrandomized comparison of therapeutic modalities and long-term results," *Laryngoscope*, vol. 105, pp. 397-406, Apr 1995.
- [237] H. Skarżyński, G. Janczewski, J. Balcerzak, "Rak części zapierściennej gardła dolnego--wyniki leczenia, rokowanie," *Otolaryngol Pol*, vol. 47, pp. 311-4, 1993.
- [238] H. Skarżyński, E. Osuch-Wójcikiewicz, R. Ligęziński, J. Zawadowski, "Czynniki prognostyczne w przypadkach przerzutów raka krtani i gardła dolnego do węzłów chłonnych szyi," *Otolaryngol Pol*, vol. 47, pp. 217-20, 1993.
- [239] M. Baghi, S. Bisdas, K. Engels, M. Yousefi, J. Wagenblast, M. Hambek, *et al.*, "Prognostic relevance of volumetric analysis in tumour specimens of hypopharyngeal cancer," *Clin Otolaryngol*, vol. 32, pp. 372-7, Oct 2007.
- [240] A. Del Valle-Zapico, F. F. Fernández, A. R. Suárez, C. M. Angulo, and J. R. Quintela, "Prognostic value of histopathologic parameters and DNA flow cytometry in squamous cell carcinoma of the pyriform sinus," *Laryngoscope*, vol. 108, pp. 269-72, Feb 1998.
- [241] S. K. Puri, C. Y. Fan, and E. Hanna, "Significance of extracapsular lymph node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma," *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 11, pp. 119-23, Apr 2003.
- [242] J. G. Batsakis, "Surgical excision margins: a pathologist's perspective," *Adv Anat Pathol*, vol. 6, pp. 140-8, May 1999.
- [243] D. F. Harrison, "Pathology of hypopharyngeal cancer in relation to surgical management," *J Laryngol Otol*, vol. 84, pp. 349-67, Apr 1970.
- [244] K. G. Looser, J. P. Shah, and E. W. Strong, "The significance of "positive" margins in surgically resected epidermoid carcinomas," *Head Neck Surg*, vol. 1, pp. 107-11, 1978 Nov-Dec 1978.
- [245] C. M. Ho, W. F. Ng, K. H. Lam, W. I. Wei, and A. P. Yuen, "Radial clearance in resection of hypopharyngeal cancer: an independent prognostic factor," *Head Neck*, vol. 24, pp. 181-90, Feb 2002.

- [246] D. J. Willatt, S. R. Jackson, M. S. McCormick, H. Lubsen, L. Michaels, and P. M. Stell, "Vocal cord paralysis and tumour length in staging postcricoid cancer," *Eur J Surg Oncol*, vol. 13, pp. 131-7, Apr 1987.
- [247] S. Jefferies and W. D. Foulkes, "Genetic mechanisms in squamous cell carcinoma of the head and neck," *Oral Oncol*, vol. 37, pp. 115-26, Feb 2001.