

Praca na stopień doktora nauk medycznych
wykonana w
Katedrze i Klinice Otolaryngologii GUMed
Kierownik: prof. dr hab. med. Jerzy Kuczkowski

Ewa Garsta

**Ocena wyników endoskopowego leczenia laserem CO2 wczesnego raka
i nasilonej neoplazji śródnabłonkowej głośni ze szczególnym
uwzględnieniem marginesów chirurgicznych**

Promotor: prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz
Promotor pomocniczy: dr med. Bogusław Mikaszewski

Gdańsk 2018

*Składam serdeczne podziękowania mojemu promotorowi,
panu profesorowi Czesławowi Stankiewiczowi
oraz promotorowi pomocniczemu
dr med. Bogusławowi Mikaszewskiemu
za inspirację i pomoc przy realizacji pracy,
moim koleżankom i kolegom za życzliwość i cenne wskazówki,
mężowi i rodzinie za wsparcie.*

*Szczególne podziękowania składam panu profesorowi Wojciechowi Biernatowi
za możliwość wykorzystania materiału histologicznego
Dziękuję również dr med. Tomaszowi Bandurskiemu
za pomoc w opracowaniu statystyki.*

SPIS TREŚCI

1. Wstęp.....	3
2. Cele pracy	19
3. Materiał i metoda	20
4. Wyniki	
4.1 Charakterystyka materiału klinicznego	25
4.2 Leczenie	289
4.3 Marginesy.....	311
4.4 Wyniki leczenia	366
5. Omówienie i dyskusja.....	476
6. Wnioski	644
7. Streszczenie.....	66
8. Streszczenie w jęz. angielskim / Summary.....	722
9. Piśmiennictwo.....	755

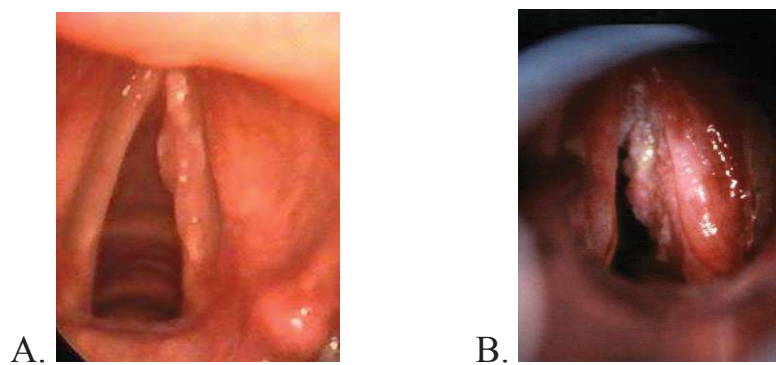
1. Wstęp

Rak krtani jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych regionu głowy i szyi. Dotyczy częściej mężczyzn chociaż obserwuje się wzrost zachorowalności w populacji kobiet. Wynika tak ze statystyk polskich, ale także publikowanych w piśmiennictwie obcojęzycznym.^{13,21,103} Wiek pacjentów waha się w szerokich granicach – najczęściej są to osoby w piątej, szóstej i siódmej dekadzie, natomiast znacznie rzadziej nowotwór ten występuje u młodych oraz w wieku podeszłym (w Klinice Gdańskiej najmłodszym pacjentem była 16-letnia dziewczyna, najstarszym – 92-letni mężczyzna). Najważniejszym czynnikiem etiologicznym raka krtani jest palenie papierosów, szczególnie w połączeniu z alkoholem wysokoprocentowym ale duże znaczenie przypisuje się ekspozycji zawodowej a także zapaleniu błony śluzowej krtani w wyniku refluku żołądkowego-przełykowego⁴⁵. Współcześnie laryngologia poświęca dużo uwagi znaczeniu refluku w tworzeniu się przewlekłych zmian zapalnych w obrębie krtani, którym w przypadkach zaawansowanych może towarzyszyć dysplazja o różnym nasileniu^{17,18,29,68,90,99,108}. Rola zakażenia wirusem HPV udowodniona, w etiologii brodawczaków krtani, w odniesieniu do raka krtani pozostaje wciąż przedmiotem badań^{84,86}. Nie wykazano dotychczas, w odróżnieniu od raków jamy ustnej i gardła, aby wirus HPV powodował raka krtani¹⁰⁴.

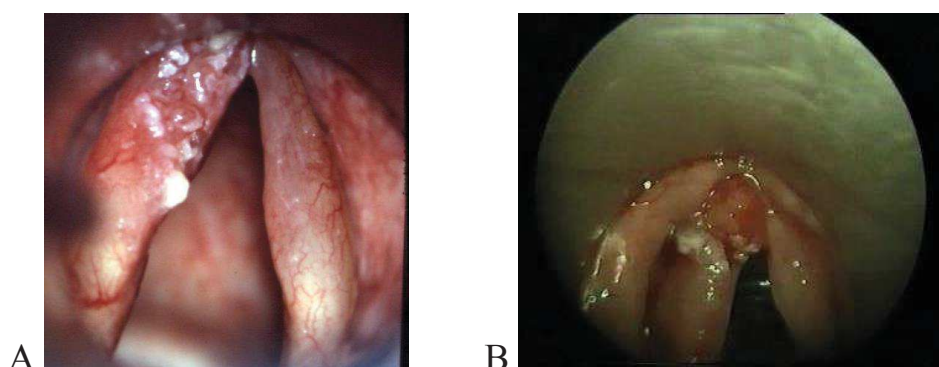
Dla celów klasyfikacyjnych system TNM, rozpowszechniony w onkologii głowy i szyi od lat 70-tych ubiegłego wieku, wyróżnia w krtani trzy piętra: nadgłośnie, głośnie i podgłośnie. Z punktu widzenia sposobu rozwoju i cech anatomopatologicznych raki poszczególnych pięter różnią się znacząco przebiegiem klinicznym, podejściem terapeutycznym a także rokowaniem. Wczesna symptomatologia, wysokie zróżnicowanie histologiczne i niewielka skłonność do szerzenia się drogą limfatyczną decydują o tym, że raki głośni rokują znacznie lepiej niż raki nadgłośni a w szczególności podgłośni.

Przez wiele lat w Polsce, podobnie jak i większości krajów europejskich, przeważały raki nadgłośni (ponad 60%), zwykle rozpoznawane w wysokich stadiach zaawansowania z powodu stosunkowo późnych i mało charakterystycznych objawów. Współcześnie obserwuje się wzrastającą liczbę raków głośni, które według ostatnich doniesień stanowią ponad 50% przypadków^{13,41,60}. Ze względu na charakterystyczny początkowy objaw raka głośni – nasilającą się stopniowo chrypkę – wiele przypadków rozpoznawanych jest we wczesnym stopniu zaawansowania, tj. bez cech głębokiego naciekania tkanek krtani^{11,62}. W obrębie głośni wyróżnia się cztery okolice: oba fałdy głosowe, przednie i tylne spoidło. W praktyce klinicznej rak głośni to rak fałdu głosowego, w części przypadków szerzący się do przedniego spoidła i/lub na drugi fałd głosowy. Rak fałdu głosowego rozwija się z na-

błonka wielowarstwowego płaskiego. Przeważa rak płaskonabłonkowy wysoko- (G1) i średniozróżnicowany (G2) oraz rak przedinwazyjny, sporadycznie spotyka się raki nisko zróżnicowane (G3). Makroskopowo nowotwór w większości przypadków ma postać płaskiego nacieku fałdu głosowego choć w niektórych przypadkach charakteryzuje się wzrostem egzofitycznym. Ze względu na skąpe unaczynienie chłonne głośni przerzuty węzłowe występują rzadko (5-8%) umiejscawiając się w poziomie II i III a w przypadku zajęcia spoidła przedniego – w poziomie VI (węzły przedkrtaniowe). Pierwotny rak przedniego spoidła należy do rzadkości. Sprawia on wiele trudności diagnostycznych i terapeutycznych ze względu na wczesne naciekanie chrząstki co wówczas klasyfikuje go do zaawansowania co najmniej T3.



Ryc. 1. A - Rak prawego fałdu głosowego (T1a), B - rak prawego fałdu głosowego z zajęciem kieszonki krtaniowej (T2)



Ryc. 2. Rak lewego fałdu głosowego z zajęciem przedniego spoidła (A),
rak przedniego spoidła (B)

Klasyfikacja TNM – wydanie z 2017 roku ¹⁵ stopniuje zaawansowanie raka głośni następująco:

Tis – rak przedinwazyjny;

T1 – guz ograniczony do fałdu głosowego lub do fałdów głosowych (może naciekać spoidło przednie bądź tylne), których ruchomość jest zachowana;

T1a – guz ograniczony do jednego fałdu głosowego;

T1b – guz nacieka oba fałdy głosowe;

T2 – guz szerzy się na górne piętro krtani i/lub podgłośnię i/lub zaburza ruchomość fałdów głosowych;

- T3 – guz ograniczony do krtani, powodujący unieruchomienie fałdów głosowych i/lub naciekający przestrzeń okołogłośniową i/lub naciekający korę wewnętrzną chrząstki tarczowatej;
- T4a – guz nacieka przez korę zewnętrzną chrząstki tarczowatej i/lub nacieka tkanki poza krtanią, na przykład tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie/zewnętrzne mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebienno-językowy, rylcowo-gnykowy), mięśnie przedkrtaniowe, tarczycę, przełyk;
- T4b – guz nacieka przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub nacieka struktury śródpiersia.

Zasadność wyróżnienia zaawansowania Tis budzić może wątpliwości, gdyż rak przedinwazyjny (*carcinoma in situ*) jest pojęciem histologicznym natomiast pozostałe stopnie zaawansowania raka oparte są na określeniu rozległości guza, tj. zajęciu określonych okolic w krtani oraz na ocenie ruchomości fałdów głosowych bez określania budowy mikroskopowej.

Rak przedinwazyjny oznaczający nasilone zmiany dysplastyczne (z atypowymi figurami podziału) obejmujące całą grubość nabłonka przy nie-naruszonej błonie podstawnej, został zaliczony do dysplazji wysokiego stopnia^{28,102}. Klasyfikacja WHO dysplazji nabłonka wielowarstwowego płaskiego górnych dróg oddechowych została zmodyfikowana w 2017 roku, za-

stępując klasyfikację z roku 2005 oraz inne klasyfikacje porządkujące nazewnictwo i stopniowanie zmian przerostowych (przednowotworowych) błony śluzowej fałdu głosowego ²⁸. Klasyfikacja 2017 wyróżnia dysplazję niskiego i dysplazję wysokiego stopnia (*low-grade dysplasia* = *LGD*, *high-grade dysplasia* = *HGD*). W tej klasyfikacji dysplazja wysokiego stopnia obejmuje całą grupę wcześniej wyróżnianych stadiów zmian przedinwazyjnych: dysplazję średniego i dużego stopnia oraz raka przedinwazyjnego. Takie zgrupowanie zmian mikroskopowych sugerować może podobną ich biologię, w tym prawdopodobieństwo ryzyka przemiany w postać inwazyjną. W związku z tym zasadne jest traktowanie postaci dysplazji wysokiego stopnia (HGD) jako potencjalnie złośliwej (tab. I).

Tabela I. Porównanie klasyfikacji zmian śródnabłonkowych

Grubość nabłonka o nieprawidłowym dojrzewaniu	WHO 2005	Klasyfikacja SIN	Klasyfikacja Ljubljńska	Zmodyfikowana Klasyfikacja Ljubljńska	WHO 2017
	Hiperplazja	Hiperplazja	Hiperplazja	SIL-niskiego stopnia	Dysplazja niskiego stopnia
1/3 dolna nabłonka	Łagodna dysplazja	SIN 1	Nieprawidłowa hiperplazja		
1/3 do 1/2 nabłonka	Umiarkowana dysplazja	SIN 1 lub SIN 2	Atypowa hiperplazja	SIL- wysokiego stopnia	Dysplazja wysokiego stopnia (HGD)
1/2 do 3/4 górna nabłonka	Umiarkowana dysplazja	SIN 2			
Cała grubość nabłonka	Nasilona dysplazja				
	Rak in situ		Rak in situ	Rak in situ	

SIN – *squamous intraepithelial neoplasia*

SIL – *squamous intraepithelial lesion*



Ryc. 3. Dysplazja średniego stopnia lewego fałdu głosowego (A).
Dysplazja wysokiego stopnia prawego (B) i lewego (C) fałdu głosowego

Rak fałdu głosowego o zaawansowaniu T1 i T2 określany jest wspólnie jako wczesny rak głośni^{7,89}. Stanowi on około 70% wszystkich raków tego piętra krtani⁶⁰. Uważa się, że w około 20% przypadków jego rozwój poprzedzony jest obserwowanymi zmianami przedrakowymi¹⁰².

Zmiany fałdu głosowego różniące się rozpoznaniem histopatologicznym mogą mieć podobny obraz kliniczny. Naciek fałdu głosowego mikroskopowo może odpowiadać hiperplazji (rogowaceniu), dysplazji o różnym stopniu nasilenia lub rakowi inwazyjnemu.

Rozpoznanie choroby opiera się na badaniu podmiotowym – wywiadzie z charakterystycznym objawem utrzymującej się ponad 4 tygodnie chrypki oraz na badaniu przedmiotowym, tj. laryngoskopii pośredniej, podczas której stwierdza się nacieki w obrębie głośni. Cennym uzupełnieniem diagnostyki jest laryngowideostroboskopia umożliwiająca ocenę drgań fonacyjnych fałdów głosowych a zwłaszcza przesunięcia brzeżnego, którego ograniczenie jest czułym wskaźnikiem zmian naciekowych. Obie metody

wykazują jednakową przydatność w wykrywaniu zmian przedinwazyjnych i inwazyjnych ale NBI jest bardziej czuła i swoista w wykrywaniu zmian złośliwych^{82,83}. Metoda ta wykorzystuje różnice w pochłanianiu światła przez krew i tkanki otaczające naczynia krwionośne. Opiera się na ocenie głębokości penetracji światła w tkankach. Używane jest wąskie pasmo niebieskie o długości 415 nm i zielone o długości 540 nm. Filtr ma na celu absorpcję w obrębie hemoglobiny, uwidaczniając powierzchowne naczynia kapilarne. Dzięki temu pozwala na wykrycie zmian niewidocznych w świetle białym. Rodzaj zmiany rozpoznaje się po charakterystycznym ułożeniu naczyń; ich zwiększonej liczbie oraz kształcie odbiegającym od normy. Opracowany został podział obrazów w NBI przypisanych do odpowiednich zmian widocznych w świetle białym¹⁰.

Metoda stosowana jest do wnikliwej obserwacji pacjentów pooperacyjnych a także nieoperowanych i obserwowanych na zasadzie „*watch and wait*”^{22,89,95,105}. Metoda ma dużą wartość w kontrolowaniu pacjentów leczonych napromienianiem, u których ocena skuteczności leczenia utrudniona jest zmianami popromiennymi błony śluzowej krtani¹⁰⁶. Równocześnie znacznie zwiększa dokładność resekcji jeśli stosowana jest w trakcie usuwania zmiany³³.

Celem dokładnej oceny nowotworu wykonuje się laryngoskopię bezpośrednią z biopsją wycinkową w celu badania histopatologicznego. Laryngoskopię bezpośrednią w znieczuleniu ogólnym wykonuje się w zestawie

Kleinsassera składającym się z endoskopu umocowanego na zawieszeniu oraz mikronarzędzi chwytających i tnących. Znaczną poprawę wglądu do wnętrza krtani uzyskuje się dzięki użyciu mikroskopu operacyjnego. Zestaw do mikrochirurgii krtani został wprowadzony przez niemieckiego laryngologa Oskara Kleinsassera w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku. Metoda mikrolaryngoskopii i mikrochirurgii krtani umożliwia dokładną diagnostykę chorób krtani, ich leczenie (także z użyciem lasera) oraz zbieranie dokumentacji wizualnej danego pacjenta, która jest podstawą do oceny krtani po leczeniu. Znacznym ułatwieniem w wykonywaniu zabiegów mikrochirurgicznych krtani jest zastosowanie wentylacji dyszowej (*jet ventilation*) podczas znieczulenia ogólnego ⁶³.

Niskie zaawansowanie narządowe pozwala na stosowanie wielu metod leczenia, których wspólnym celem jest dobry wynik onkologiczny przy zadowalającym efekcie czynnościowym (funkcja oddechowa i fonacyjna krtani).

W leczeniu wczesnego raka głośni stosuje się zarówno chirurgię jak i radioterapię. Uważane są za równorzędne pod kątem wyników odległych, ale różnią się wynikami czynnościowymi. Wybór metody zależy od rozpoznania histopatologicznego i stopnia zróżnicowania, umiejscowienia i zaawansowania zmian oraz wieku i stanu ogólnego chorego (przeciwwskazania do znieczulenia ogólnego). Wybór metody zależy też od preferencji pa-

cjenta, który współdecyduje o leczeniu swojej choroby. Nie ma nadal jednoznacznych wytycznych odnośnie postępowania w przypadku stwierdzenia zmian dysplastycznych a ryzyko przemiany złośliwej waha się w różnych opracowaniach w szerokich granicach. W materiale Wierzbickiej i wsp.¹⁰² przemiana złośliwa zmian dysplastycznych dotyczyła 15,3% chorych w średnio 3-letnim okresie obserwacji podczas gdy w materiale Blackwella i wsp.¹⁴ odsetek ten wynosił 55,6% podczas średnio 5,5-letniej obserwacji. Nie ma jednak jednoznacznych cech klinicznych ani mikroskopowych oceniających to ryzyko w konkretnym przypadku. Dlatego też swoich zwolenników ma zarówno postępowanie radykalne, zbliżone do leczenia raka inwazyjnego jak i postawa wyczekująca, polegająca na czujnej obserwacji z wykorzystaniem NBI oraz pobieraniu kolejnych wycinków na drodze mikrolaryngoskopii.

W leczeniu operacyjnym wykonuje się chordektomię o różnym zakresie resekcji, stosując technikę przezustnej mikrochirurgii laserowej lub dostęp zewnętrzny przez rozszczepienie krtani. Obecnie zalecaną metodą jest endoskopowa chordektomia z zastosowaniem lasera CO₂. Laser CO₂, kompatybilny z mikroskopem operacyjnym, zastosowali pierwszy raz Jako i Strong w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku. Laser ten to typowy laser gazowy (dwutlenkowo-węglowy) o długości fali 10,600 nm. Światło lasera przesyłane jest wewnętrznym systemem luster i pryzmatów do głowicy za-

biegowej (tzw. mikromanipulatora) zamocowanej na mikroskopie operacyjnym i stąd transmitowane do krtani. Wizualizację ułatwia wentylacja dyszowa. Przebieg zabiegu może być wizualizowany kamerą wideo i zapisywany w systemie komputerowym.

Metoda pozwala na precyzyjne usunięcie nowotworu przy jednoczesnej niewielkiej inwazyjności chirurgicznej. Zabieg jest bezkrwawy lub z minimalnym krwawieniem. Przebieg pooperacyjny jest zwykle niepowikłany a pobyt w szpitalu ogranicza się do 1-3 dni minimalizując koszty leczenia ²⁵. Wyniki głosowe są w większości przypadków zadowalające, zwłaszcza w ograniczonych zmianach nowotworowych niewymagających naruszenia spoidła przedniego. Zaletą metody, podkreślaną przez wielu autorów, jest jej powtarzalność, zarówno w odniesieniu do poszerzenia resekcji w przypadku braku marginesu jak i w odniesieniu do leczenia wznowy ^{27,35,71,98}.

Rozwój endoskopowej chirurgii laserowej raka krtani spowodował opracowanie i wprowadzenie do codziennej praktyki klinicznej podziału chordektomii na kilka typów. Klasyfikacja endoskopowych chordektomii laserowych została opracowana z uwzględnieniem budowy fałdu głosowego – jego warstwowej struktury (Hirano, 1991) i zaproponowana w 2000 roku przez Europejskie Towarzystwo Laryngologiczne (*European Laryngological Society*, ELS) ^{40,78,81} a następnie, w miarę zdobywania doświadczenia,

zmodyfikowana w 2007 roku. Wyróżnia 9 typów chordektomii uwzględniając zakres resekcji ⁷⁹.

Typ ELS I – chordektomia podnabłonkowa (dekortykacja). Obejmuje resekcję nabłonka i warstwy powierzchniowej blaszki właściwej błony śluzowej (*lamina propria*). Do zabiegu kwalifikują się raki przedinwazyjne oraz dysplazja wysokiego stopnia;

Typ ELS II – chordektomia podwieszadłowa. Jest to resekcja nabłonka, przestrzeni Reinkego i więzadła głosowego. Do zabiegu kwalifikują się pacjenci z rakiem przedinwazyjnym, z mikroinwazją oraz rakiem inwazyjnym o zaawansowaniu T1a;

Typ ELS III – chordektomia przezmięśniowa obejmuje fałd głosowy z częścią mięśnia głosowego. Do zabiegu kwalifikują się pacjenci z zaawansowaniem T1a;

Typ ELS IV – chordektomia całkowita obejmuje fałd głosowy wraz z mięśniem i ochrzęstną wewnętrzną chrząstki tarczowatej. Do zabiegu kwalifikują się raki T1a z naciekaniem mięśnia głosowego;

Typ ELS Va – chordektomia rozszerzona o przednie spoidło i fragment przeciwległego fałdu głosowego. Do zabiegu kwalifikują się pacjenci z zaawansowaniem T1a z zajęciem przedniego spoidła i zaawansowaniem T1b;

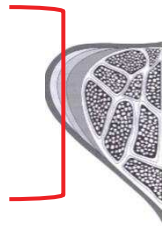
Typ ELS Vb – chordektomia rozszerzona o fragment nalewki. Do zabiegu kwalifikują się pacjenci z zaawansowaniem T2;

Typ ELS Vc – chordektomia rozszerzona o fragment podgłośni z ochrzęstną chrząstki tarczowatej. Do zabiegu kwalifikują się pacjenci z zaawansowaniem T2 z naciekaniem w kierunku podgłośni;

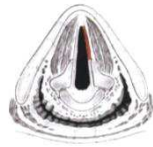
Typ ELS Vd – chordektomia rozszerzona o część kieszonki krtaniowej lub kieszonkę wraz z fałdem przedsionkowym. Do zabiegu kwalifikują się pacjenci z T2 z naciekaniem w kierunku nadgłośni;

Typ ELS VI – wycięcie przedniego spoidła wraz z przednimi odcinkami fałdów głosowych. Do zabiegu kwalifikują się pacjenci z zajęciem spoidła przedniego. Wprowadzenie tego zabiegu spowodowało modyfikację klasyfikacji ELS w 2007 roku.

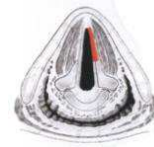
Typy chordektomii według tej klasyfikacji przedstawia rycina 4.



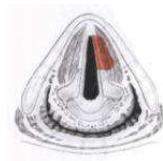
Typ I = podnabłonkowa



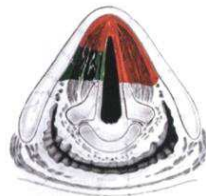
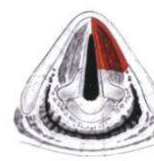
Typ II = podwiazadłowa



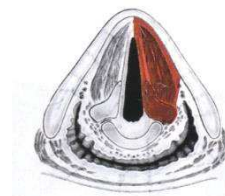
Typ III = przezmięśniowa



Typ IV = całkowita



Typ Va = rozszerzona



Typ Vb = rozszerzona



Typ Vc = rozszerzona



Typ Vd = rozszerzona

Ryc. 4. Typy chordektomii wg klasyfikacji ELS, 2007



Ryc. 5. Chordektomia laserowa ELS II (prawy fałd głosowy). Zwraca uwagę szerokie pasmo zwęglenia błony śluzowej

Najważniejsze problemy endoskopowej chirurgii laserowej to wizualizacja nowotworu, zapewnienie bezpiecznej wentylacji podczas znieczulenia ogólnego, możliwość śródoperacyjnego badania histologicznego a przede wszystkim dążenie do uzyskania doszczętności resekcji, czyli wolnych marginesów chirurgicznych.

Powszechnie przyjęty podział marginesów w nowotworach głosi leczone chirurgicznie, w tym metodą endoskopową laserową, wyróżnia ⁶:

- margines ujemny – powyżej 1 mm,
- margines bliski – poniżej 1 mm,
- margines dodatni – w linii cięcia.

Podczas chordektomii laserowej dochodzi do powstania szerokiego pasma spalenia tkanek – może ono mieć 1-3mm. Chirurg ma dwa cele – uzyskać doszczętność onkologiczną i zachować funkcję fonacyjną i oddechową krtani. Powoduje to duże trudności w uzyskaniu odpowiedniego marginesu.

Często margines istnieje w spalonych laserem tkankach i odpowiedź patologa sugeruje niedostateczny margines. W każdym takim przypadku operator musi podjąć decyzję o dalszym postępowaniu. Zdecydować należy, czy poszerzyć zakres resekcji czy uznać margines jako fałszywie dodatni i poddać pacjenta ścisłej obserwacji.

Ocena wyników leczenia raka i nasilonej dysplazji fałdu głosowego w powiązaniu z zagadnieniem marginesów chirurgicznych stanowiła założenie projektu badawczego, będącego przedmiotem niniejszej dysertacji.

2. Cele pracy

Celem nadrzędnym jest ocena skuteczności endoskopowej chordektomii laserowej w leczeniu wczesnego raka głośni. Cel nadrzędny będzie realizowany poprzez cele szczegółowe:

1. Charakterystyka kliniczna materiału chorych;
2. Ocena 5-letnich przeżyć bezobjawowych i całkowitych;
3. Wykazanie zależności wyniku leczenia od zaawansowania i zróżnicowania histologicznego nowotworu oraz typu wykonanej chordektomii;
4. Analiza marginesów operacyjnych z uwzględnieniem ich znaczenia dla odległego wyniku leczenia.

3. Materiał i metoda

Materiał stanowi 115 chorych leczonych w Klinice Otolaryngologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2008-2012 z powodu wczesnego raka lub dysplazji wysokiego stopnia fałdu głosowego. Rozpoznanie mikroskopowe ustalono na podstawie przed- i pooperacyjnego badania histologicznego. Wszystkich chorych objęto analizą kliniczno-patologiczną oraz analizą wyników leczenia. Odległe wyniki leczenia oceniono u 108 spośród 115 chorych, tj. z wyłączeniem 7, o których nie uzyskano danych.

Dane o pacjentach oraz o przebiegu diagnostyki i leczenia uzyskano z dokumentacji lekarskiej: historia choroby, protokół operacyjny, wynik badania histopatologicznego. Rozpoznanie histopatologiczne przedoperacyjne było w większości przypadków ustalane w pracowniach patologicznych szpitali terenowych na podstawie biopsji wycinkowych wykonywanych w oddziałach otolaryngologicznych. U części pacjentów rozpoznanie ustalano w oparciu o badanie śródoperacyjne w naszej Klinice. Celem oceny zaawansowania narządowego nowotworu i kwalifikacji do leczenia endoskopowego, wszystkich pacjentów badano przy użyciu wideolaryngoskopii (STORZ) z archiwizacją uzyskanych obrazów. Rozległość nowotworu u wszystkich chorych oceniono na podstawie mikrolaryngoskopii a u części – badania TK krtani. Dla ustalenia zaawansowania nowotworu posługiwano się klasyfikacją TNM Międzynarodowej Unii Przeciwrakowej z roku 2017.

U wszystkich chorych wykonano endoskopową chordektomię laserem CO₂ (DEKO) w zestawie mikrochirurgicznym Kleinsassera (firmy STORZ). Używano lasera CO₂ wybierając z menu aparatu nastawy „chordektomia 1” i „chordektomia 2” lub rzadziej „chordektomia 3”. Zakres mocy zawierał się więc w granicach 1,3 do 5,4W. Operacje wykonywano w znieczuleniu ogólnym z zastosowaniem klasycznej intubacji lub wentylacji dyfuzowej. Określając typ wykonanej operacji posługiwano się klasyfikacją Europejskiego Towarzystwa Laryngologicznego endoskopowych chordektomii z 2007 roku. Wyróżnia ona następujące typy chordektomii:

I – podnabłonkowa,

II – podwieszadłowa,

III – przezmięśniowa,

IV – całkowita,

Va – poszerzona o spoidło przednie i przednią część przeciwnego
fałdu głosowego,

Vb – poszerzona o nalewkę,

Vc – poszerzona o część podgłośni,

Vd – poszerzona o fałd przedsionkowy,

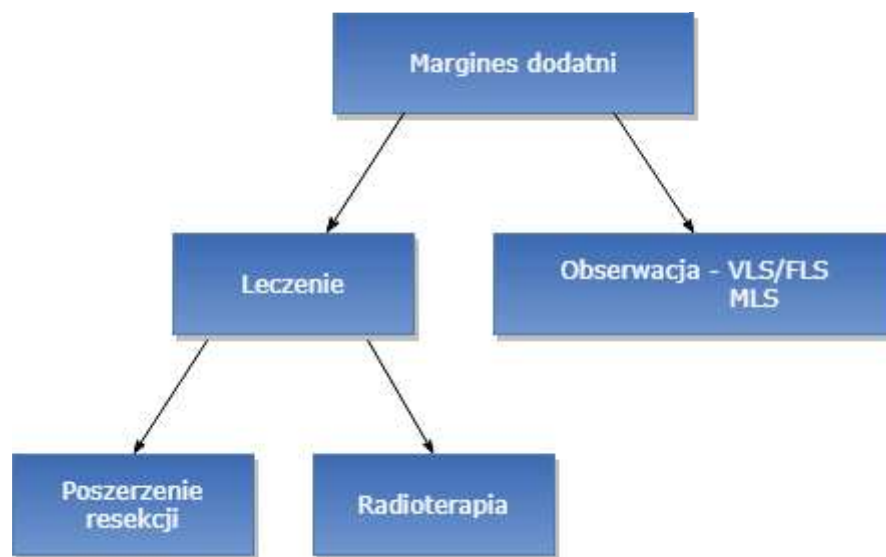
VI – wycięcie przedniego spoidła.

Badanie materiału operacyjnego, uwzględniające mikroskopową ocenę samego nowotworu jak i stan marginesu chirurgicznego, wykonano w Zakładzie Patomorfologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (kierownik: prof. dr hab. med. Wojciech Biernat).

Wszyscy pacjenci po zakończeniu leczenia zostali skierowani do Poradni Laryngologicznej Wojewódzkiego Centrum Onkologii w Gdańsku (kierownik: dr med. Ewa Solska) celem okresowych badań kontrolnych. Informacje o losach pacjentów uzyskano w większości przypadków z kart ambulatoryjnych tej poradni a także z informacji uzyskanych od pacjentów lub ich rodzin drogą telefoniczną lub listowną. Postępowanie pooperacyjne uzależnione było od wyniku pooperacyjnego badania histopatologicznego.

Zgodnie z powszechnie przyjętą w raku głośni oceną marginesów podzielono je na ujemne – powyżej 1 mm, bliskie – poniżej 1mm, dodatnie – w linii cięcia. W każdym przypadku marginesu dodatniego lub bliskiego materiał operacyjny był ponownie weryfikowany przez patologa.

W przypadku marginesu ujemnego lub bliskiego wykonywano wideolaryngoskopię raz w miesiącu przez pierwszy rok po operacji, następnie co 2-4 miesiące w kolejnym roku, w następnych latach co 3-6 miesięcy.



Wykres 1. Schemat postępowania w przypadku marginesu dodatniego

W przypadku marginesu dodatniego postępowanie było zindywidualizowane (wykres 1). U części chorych wdrażano leczenie w postaci poszerzenia marginesu lub – rzadziej – kierowano do uzupełniającej radioterapii. W pozostałych przypadkach wykonywano w pierwszym miesiącu po operacji mikrolaryngoskopię z pobraniem wycinków. W razie stwierdzenia pozostałości nowotworu poszerzano zakres operacji na drodze endoskopowej lub rzadziej metodą otwartą a w pojedynczych przypadkach kierowano pacjenta do uzupełniającej radioterapii. Następnie badania kontrolne przebiegały według schematu dla marginesów ujemnych. Radioterapia prowadzona była w Klinice Onkologii i Radioterapii (kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Jassem).

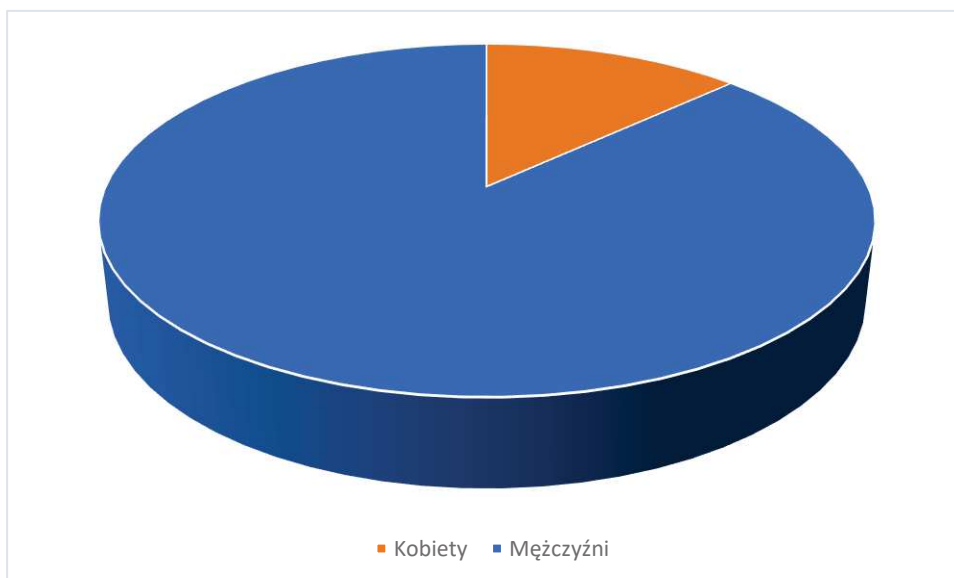
Wszystkie obliczenia wykonano za pomocą arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel wersja 2010 oraz pakietu statystycznego Statistica 12.

W opisie statystycznym danych ilościowych posłużono się klasycznymi miarami położenia, jak średnia arytmetyczna i mediana oraz odchyleniem standardowym i rozstępem jako ogólnymi miarami zmienności. Normalność rozkładu zmiennych ciągłych i równość wariancji badanej cechy w grupach badano odpowiednio testem W Shapiro-Wilka i testem równości wariancji. Przy porównaniu dwóch grup dla danych ilościowych posłużono się testem t-Studenta dla danych parametrycznych o rozkładzie normalnym i jednorodnych wariancjach oraz testem U Manna-Whitneya w wypadku nie-
stwierdzenia spełnienia powyższych założeń. Aby ocenić statystyczną istotność różnic danych nieparametrycznych jakościowych zbudowano tabele kontyngencji dla porównywanych zmiennych, po czym w zależności od liczebności próbek oraz liczebności oczekiwanych zastosowano test chi-kwadrat Pearsona lub metodę najwyższej wiarygodności. Ponadto wykonano analizę przeżycia z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa oraz z wykreśleniem krzywych Kaplana-Meiera. W celu porównania przeżywalności w grupach zostały użyte testy log-rank i/lub test F Coxa. We wszystkich testach statystycznych za poziom statystycznej istotności różnic przyjęto $p < 0,05$.

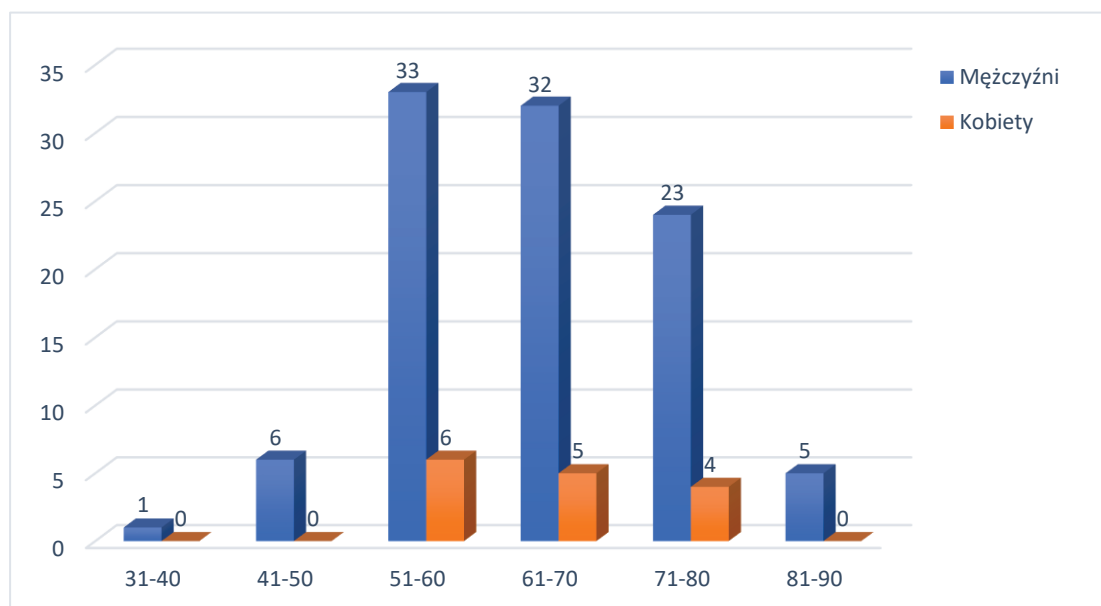
4. Wyniki

4.1 Charakterystyka materiału klinicznego

Wśród 115 chorych z wczesnym rakiem lub dysplazją wysokiego stopnia głośni było 100 mężczyzn (87%) i 15 kobiet (13%). Stosunek mężczyzn do kobiet wynosił 9,18:1 (ryc. 6). Wiek chorych wahał się od 40 do 87 lat, średni wynosił 64,1 lat. Najliczniejsza była grupa chorych w przedziale wiekowym 51-70 lat – 76 chorych (66,1%), następnie 71-80 lat – 27 chorych (23,5%). Najmniejszą grupę stanowili pacjenci w wieku 41-50 lat oraz 81-90 lat – łącznie 11 chorych (9,5%). W przedziale wiekowym 31-40 lat był jeden chory (0,9%). Wiek chorych z uwzględnieniem płci przedstawia rycina 7.



Ryc. 6. Płeć chorych



Ryc. 7. Wiek chorych z uwzględnieniem płci

W badanym materiale było 102 chorych (88,7%) z rakiem inwazyjnym i 13 (11,3%) z dysplazją wysokiego stopnia (HGD).

Zaawansowanie narządowe (cecha T) oceniono u 102 chorych z rozpoznaniem raka inwazyjnego. U 95 (93,1%) spośród nich zaawansowanie określono jako T1a, u 4 (3,9%) jako T1b i u 3 chorych (3,0%) jako T2. Zaawansowanie narządowe przedstawia tabela II.

Tabela II. Zaawansowanie narządowe (rak)

T	n	%
1a	95	93,1
1b	4	3,9
2	3	3,0
Razem	102	100,0

U żadnego pacjenta nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych szyi, zarówno w poziomach I-V jak i w poziomie VI.

W tabeli III zestawiono szczegółowe dane dotyczące rozpoznania histopatologicznego. We wszystkich przypadkach z inwazją był to rak płaskonabłonkowy o różnym stopniu zróżnicowania. W 26 przypadkach (25,5%) patolog nie określił stopnia zróżnicowania.

W 40 przypadkach (39,2%) zróżnicowanie zostało określone jako G1, w 31 przypadkach (30,4%) jako G2 i w 5 (4,9%) jako G3. Biorąc pod uwagę wyłącznie przypadki z ocenionym zróżnicowaniem, raki dobrze zróżnicowane (52,6%) i średnio zróżnicowane (40,8%) stanowiły łącznie 93,4%.

Dysplazję wysokiego stopnia w 7 przypadkach (53,8%) określono jako rak przedinwazyjny, w 4 (30,8%) jako dysplazję II stopnia i w 2 (15,4%) jako dysplazję III stopnia.

Tabela III. Rozpoznanie histopatologiczne

Rozpoznanie histopatologiczne	n	%
Rak płaskonabłonkowy	102	88,7
w tym		
	G1	40 = 39,2%
	G2	31 = 30,4%
	G3	5 = 4,9%
	G?	26 = 25,5%
HGD	13	11,3
w tym		
	dysplazja II	4 = 30,8%
	dysplazja III	2 = 15,4%
	in situ	7 = 53,8%
Razem	115	100,0

4.2 Leczenie

Wszystkich 115 chorych zakwalifikowano do endoskopowej chordektomii laserowej. Największą grupę – 45 chorych (39,1%) – stanowili pacjenci, u których wykonano chordektomię typu III (przezmięśniową). Chordektomię typu II (podwiązadłową) wykonano u 30 chorych (26,1%), typu I (podnabłonkową) u 27 (23,5%), a typu Va (chordektomia poszerzona o resekcję przedniego spoidła) u 9 (7,8%). Pozostałe typy chordektomii, czyli IV (chordektomia całkowita), Vb (chordektomia poszerzona o nalewkę), Vc

(poszerzona o podgłośnie) wykonywano w pojedynczych przypadkach. Powyższe dane, tj. rodzaj chordektomii w powiązaniu z rozpoznaniem histopatologicznym przedstawiono w tabeli IV.

Tabela IV. Rodzaje wykonanych chordektomii
z uwzględnieniem rozpoznania h-p

Rodzaj chordektomii	n	%	Rak	HGD
ELS I	27	23,5%	18	9
ELS II	30	26,1%	28	2
ELS III	45	39,1%	44	1
ELS IV	1	0,9%	1	-
ELS Va	9	7,8%	8	1
ELS Vb	1	0,9%	1	-
ELS Vc	2	1,7%	2	-

Typ wykonywanej chordektomii w poszczególnych stopniach zaawansowania raka (cecha T) zależał od określonego T, ale także od głębokości i kierunku naciekania.

W zaawansowaniu T1a wykonano 5 typów chordektomii. Najczęściej była to chordektomia przezmięśniowa (ELS III) – 44 operacje (46,3%), następnie podwiązadłowa (ELS II) – 28 operacji (29,5%) i podnabłonkowa

(ELS I) – 18 operacji (18,9%). Chordektomię poszerzoną o przednie spoidło (ELS Va) wykonano u 4 pacjentów a chordektomię całkowitą (ELS IV) u jednego.

W zaawansowaniu T1b wykonano 4 chordektomie poszerzone o przednie spoidło i drugi fałd głosowy (ELS Va).

W zaawansowaniu T2 wykonano 2 chordektomie poszerzone o część podgłośni (ELS Vc) i jedną poszerzoną o fragment nalewki (ELS Vb).

Typy chordektomii w zależności od cechy T zestawiono w tabeli V.

Tabela V. Rodzaj chordektomii z uwzględnieniem cechy T (rak)

Rodzaj zabiegu	T1a	T1b	T2
ELS I	18		
ELS II	28		
ELS III	44		
ELS IV	1		
ELS Va	4	4	
ELS Vb			1
ELS Vc			2
Razem	95	4	3

U chorych z HGD dominującym rodzajem zabiegu była chordektomia ELS typu I – 9 chorych. W pojedynczych przypadkach wykonano chordektomię typu ELS II, III i Va (tab. VI).

Tabela VI. Rodzaj chordektomii z uwzględnieniem nasilenia dysplazji

Rodzaj zabiegu	dysplazja II	dysplazja III	ca in situ
ELS I	4		5
ELS II		1	1
ELS III			1
ELS IV			
ELS Va		1	
ELS Vb			
ELS Vc			
Razem	4	2	7

4.3 Marginesy

U wszystkich pacjentów w badaniu preparatu operacyjnego oceniono stan marginesu chirurgicznego. Podzielono je na ujemne – powyżej 1 mm, bliskie – poniżej 1 mm, dodatnie – w linii cięcia. Chorych z marginesem

ujemnym było 51 (44,4%), z marginesem bliskim – 23 (20,0%) a z dodatnim – 41 (35,6%). Za margines dodatni i bliski histopatologicznie uznano zarówno raka jak i dysplazję wysokiego stopnia (HGD) (tab. VII).

Tabela VII. Marginesy

Marginesy	n	%
Ujemny	51	44,4
Bliski	23	20,0
Dodatni	41	35,6
Razem	115	100,0

U 64 pacjentów, u których margines oceniono jako dodatni lub bliski określono zmiany mikroskopowe obserwowane w marginesie. U 42 chorych (65,6%) był to rak, u 22 (34,4%) dysplazja wysokiego stopnia (tab. VIII).

Tabela VIII. Zmiany w marginesie
(margines dodatni, margines bliski, 64 chorych)

Margines	n	%
Rak w marginesie	42	65,6
Dysplazja w marginesie	22	34,4
Razem	64	100,0

Tabela IX. Marginesy z uwzględnieniem cechy T i HGD

T/m	m ujemny	m bliski	m dodatni	p
T1a	46	20	29	0,0425
T1b	1	2	1	
T2	-	1	2	
HGD	4	0	9	
Razem	51=44,6%	23=20,0%	41=36,4%	

m = margines

W tabeli IX zestawiono wyniki badania marginesów łącznie w grupie chorych z rakiem inwazyjnym (z uwzględnieniem cechy T) oraz w grupie chorych z HGD. Różnice pomiędzy liczbą marginesów ujemnych w porównaniu z liczbą marginesów bliskich i dodatnich były znamienne statystycznie.

Oceny marginesów dokonano osobno w grupie chorych z rakiem i w grupie chorych z dysplazją.

Wśród 102 pacjentów z rozpoznaniem raka margines ujemny rozpoznano u 47 (46,1%), margines bliski (mniejszy niż 1 mm) u 23 (22,5%). U 32 chorych (31,4%) margines był dodatni. Różnice te nie były statystycznie istotne. Powyższe dane z uwzględnieniem zaawansowania narządowego przedstawiono w tabeli X.

Tabela X. Marginesy z uwzględnieniem cechy T – rak

T/m	m ujemny	m bliski	m dodatni	p
T1a	46	20	29	} >0,05
T1b	1	2	1	
T2	-	1	2	
Razem	47=46,1%	23=22,5%	32=31,4	

W grupie chorych z dysplazją, u 4 stwierdzono margines ujemny a u 9 dodatni. W tej grupie chorych nie stwierdzono marginesów bliskich. Powyższe dane przedstawiono w tabeli XI z uwzględnieniem stopnia dysplazji.

Tabela XI. Marginesy z uwzględnieniem HGD

HGD/m	m ujemny	m bliski	m dodatni
II	2	-	2
III	-	-	2
ca in situ	2	-	5
Razem	4	-	9

Tabela XII przedstawia związek marginesów z typem chordektomii. Najwięcej – u 29 na 45 chorych (64,4%) – marginesów bliskich lub dodatnich było u chorych, u których wykonano chordektomię typu III oraz u 7 na 9 – chordektomię typu Va. W przypadkach chordektomii typu I i II marginesy takie stanowiły odpowiednio 37,0% i 23,3%. Różnice te nie były istotne statystycznie.

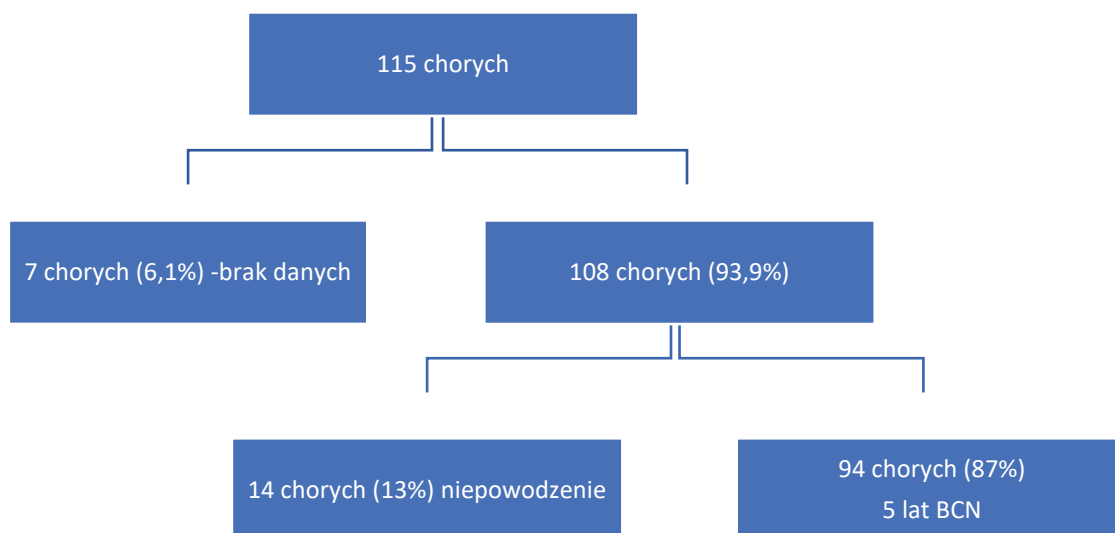
Tabela XII. Marginesy w zależności od typu chordektomii

Rodzaj zabiegu	n	m ujemny	m bliski	m dodatni	p
ELS I	27	15	2	10	} >0,05
ELS II	30	17	6	7	
ELS III	45	16	10	19	
ELS IV	1	1			
ELS Va	9	2	4	3	
ELS Vb	1			1	
ELS Vc	2		1	1	
Razem	115	51	23	41	

4.4 Wyniki leczenia

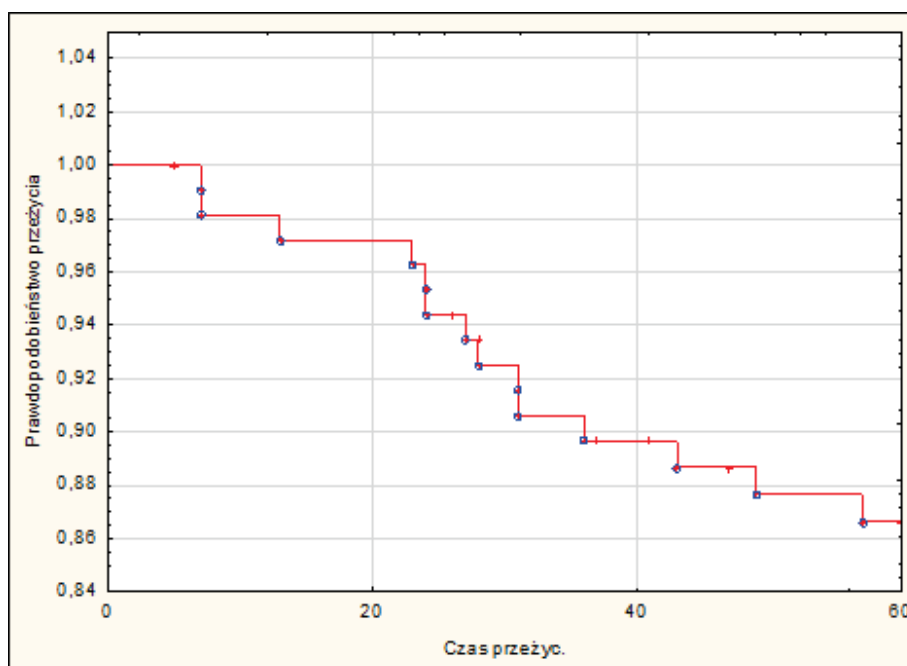
Decyzję o sposobie postępowania, dalszym leczeniu lub obserwacji podejmowano w oparciu o wnikliwą analizę pooperacyjnego wyniku histopatologicznego (ocena marginesów), zapisów wideolaryngoskopowych oraz protokołów operacyjnych. Każdy przypadek dodatniego lub bliskiego marginesu był powtórnie weryfikowany histologicznie.

Ocenę wyników leczenia dokonano w grupie 108 chorych spośród analizowanych 115, tj. z pominięciem 7 (6,1%), o których nie uzyskano informacji (wykres 2).



Wykres 2. Wyniki leczenia

Wyleczenie tj. 5-letnie przeżycie bezobjawowe uzyskano u 94 na 108 chorych (87,04%). U 14 (12,96) doszło do wznowy. Wyniki leczenia oceniono uwzględniając stopień zaawansowania, zróżnicowanie histologiczne, typ chordektomii i margines. Prawdopodobieństwo przeżycia w całym materiale przedstawiono na wykresie 3.



Wykres 3. Przeżycie bezobjawowe (DFS)

W tabeli XIII zestawiono 5-letnie przeżycia bezobjawowe, uwzględniając zaawansowanie narządowe nowotworu (cecha T) i stopień zróżnicowania histologicznego G.

5-letnie przeżycie stwierdzono u 76 na 88 chorych (86,3%) z guzem T1a, u 3 na 4 chorych z zaawansowaniem T1b oraz u wszystkich 3 chorych z zaawansowaniem T2.

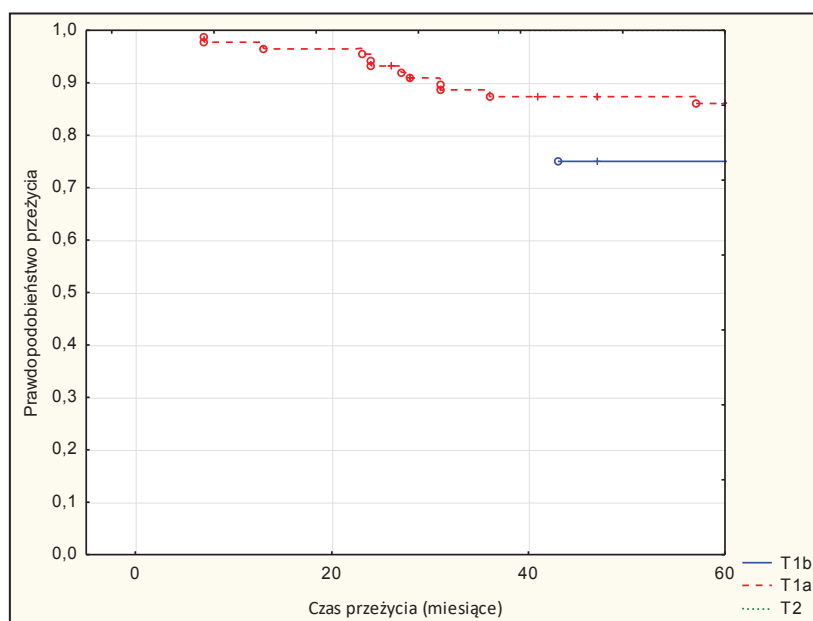
W przypadkach G1 wyleczenie uzyskano u 34 na 38 chorych (89,5%), w przypadkach G2 – u 23 na 28 (89,1%) a w przypadkach G3 – u 2 na 4 chorych. W przypadkach, w których nie określono stopnia zróżnicowania wyleczenie uzyskano u 23 na 25 (99,2%) chorych.

W odniesieniu do dysplazji, 5-letnie przeżycie bezobjawowe osiągnięto u wszystkich 6 chorych z II i III stopniem dysplazji i u 6 na 7 chorych z rakiem przedinwazyjnym.

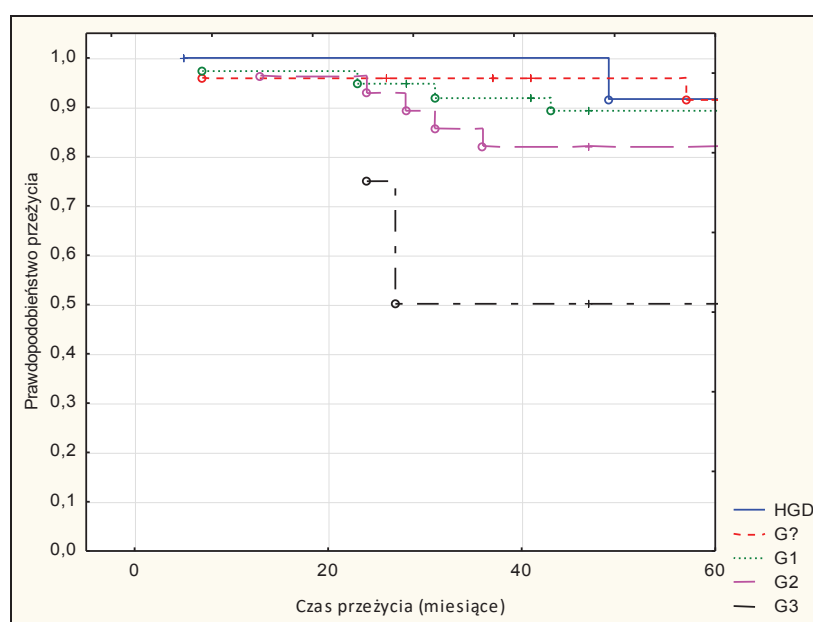
Tabela XIII. Wyniki leczenia w zależności od T i G

T/G	n	n	5 lat DFS		p
			n	%	
T	95	T1a	88	76	86,3
		T1b	4	3	75,0
		T2	3	3	100,0
G	95	G1	38	34	89,5
		G2	28	23	89,1
		G3	4	2	50,0
		G	25	23	92,0
HGD	13	II	4	4	100,0
		III	2	2	100,0
		IS	7	6	85,7

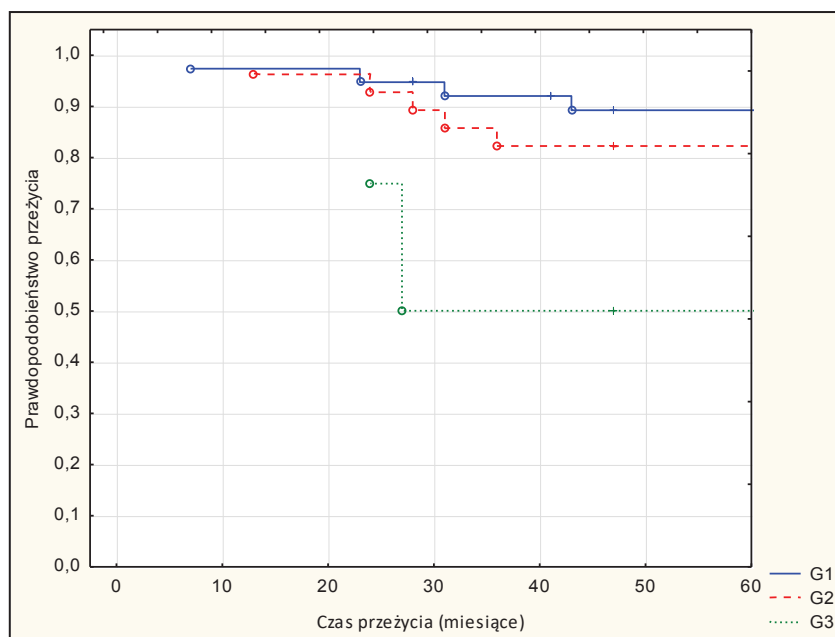
Na wykresach 4, 5 i 6 przedstawiono prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od stopnia zaawansowania T (rak) i od rozpoznania histopatologicznego uwzględniając stopień zróżnicowania G.



Wykres 4. Prawdopodobieństwo przeżycia (DFS) w zależności od stopnia zaawansowania T oraz HGD.



Wykres 5. Prawdopodobieństwo przeżycia (DFS) w zależności od rozpoznania histopatologicznego (HGD i G

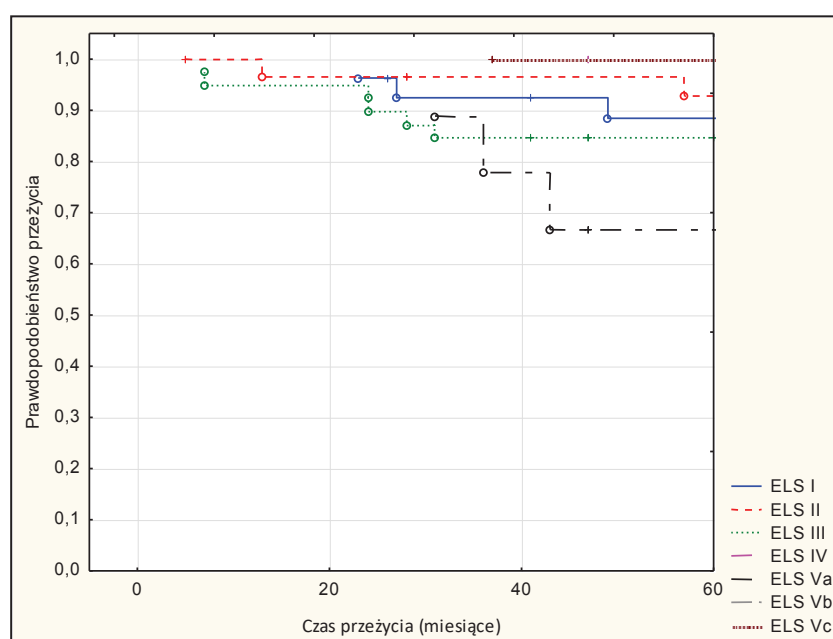


Wykres 6. Prawdopodobieństwo przeżycia (DFS) w zależności od stopnia zróżnicowania G.

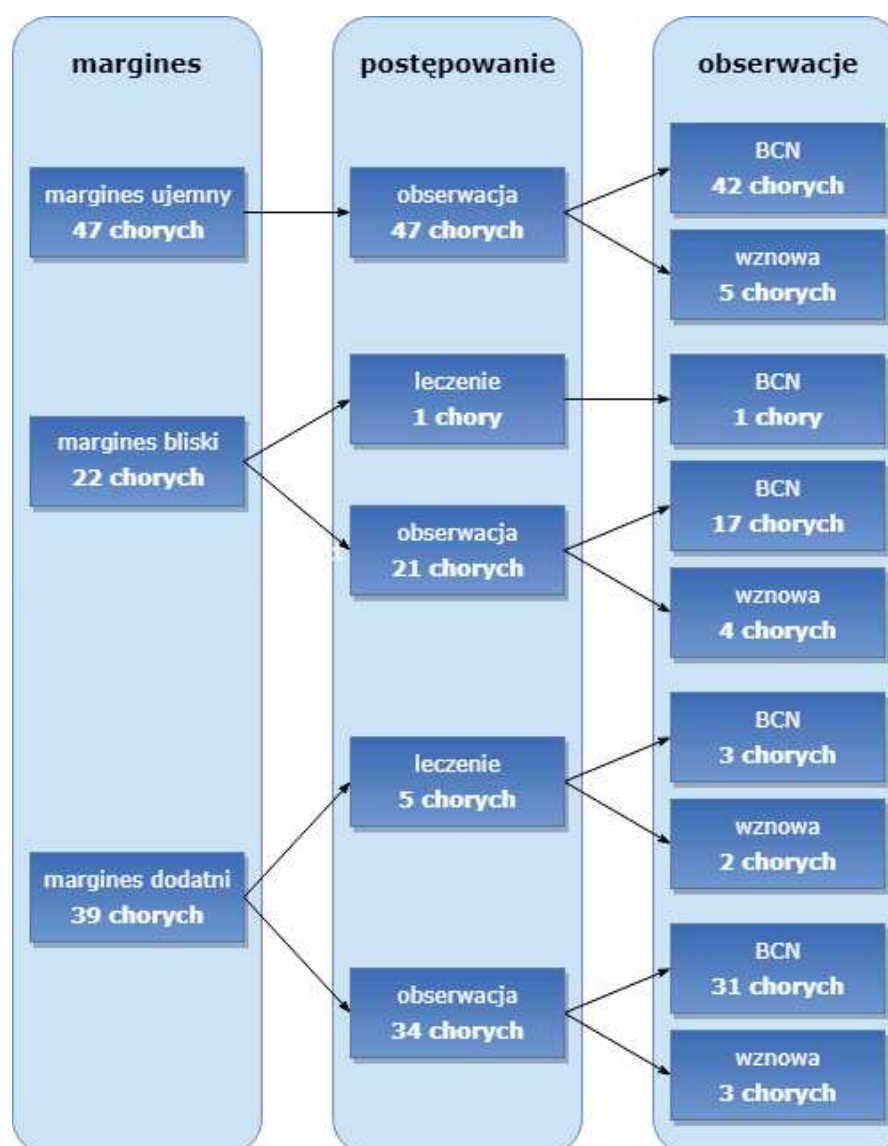
Oceniając wynik leczenia z uwzględnieniem typu chordektomii stwierdzono, że po chordektomii typu I uzyskano wyleczenie u 24/27 chorych (88,9%), po chordektomii typu II – u 27/29 (93,1%), po chordektomii typu III – u 33/39 (84,6%) a po chordektomii typu Va – u 6/9 chorych (66,7%). Nie stwierdzono znamienności statystycznej porównując powyższe odsetki. Dane te przedstawiono w tabeli XIV i na wykresie 7.

Tabela XIV. Wyniki leczenia w zależności od rodzaju chordektomii

	n	Obserwacje bez wznowy		p
		n	%	
ELS I	27	24	88,9	>0,05
ELS II	29	27	93,1	
ELS III	39	33	84,6	
ELS IV	1	1	100,0	
ELS Va	9	6	66,7	
ELS Vb	1	1	100,0	
ELS Vc	2	2	100,0	
Razem		94	87,0	



Wykres 7. Prawdopodobieństwo przeżycia (DFS) w zależności od typu chordektomii



Wykres 8. Wyniki leczenia w zależności od postępowania pooperacyjnego związanego ze stanem marginesów

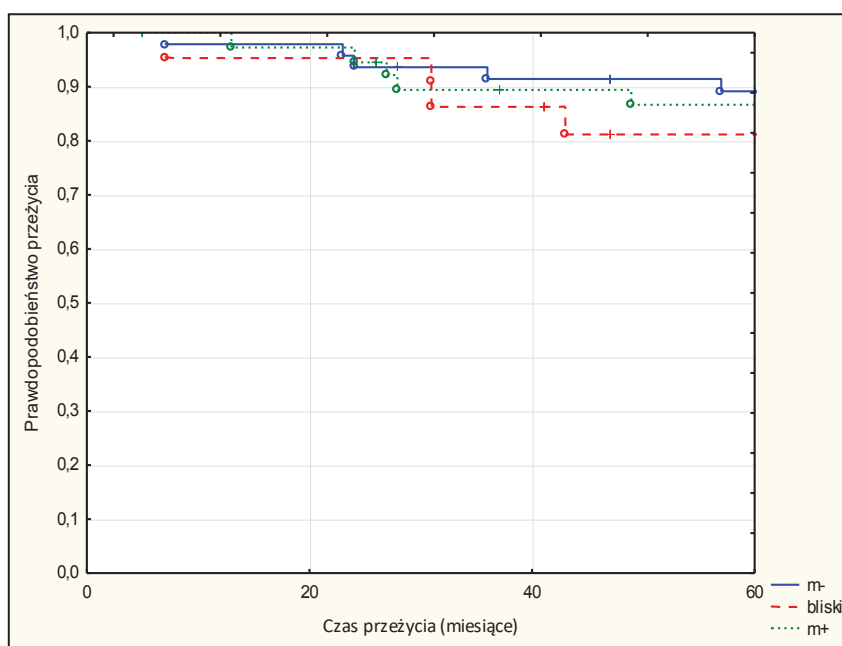
W grupie 47 chorych z marginesem ujemnym poddanych obserwacji, tj. okresowym badaniom kontrolnym w wideolaryngoskopii lub fiberolaryngoskopii, u 42 uzyskano 5-letnie przeżycie bezobjawowe. Spośród 22 chorych z marginesem bliskim, u jednego podjęto leczenie – poszerzenie resekcji – a 21 poddano obserwacji uzyskując wyleczenie u 18 chorych. Wśród 39 chorych z marginesem dodatnim wyleczenie uzyskano u 34 (87,2%), tj.

u 31 spośród 34 poddanych wyłącznie obserwacji i u 3 na 5, u których poszerzono resekcję lub zastosowano napromienianie. Dane te przedstawiono na wykresie 8.

W tabeli XV i na wykresie 10 przedstawiono wyniki leczenia uwzględniające stan marginesu chirurgicznego. W grupie chorych z marginesem dodatnim wyleczenie uzyskano u 34/39 chorych (87,2%), z marginesem bliskim u 18/22 chorych (81,8%), z marginesem ujemnym u 42/47 chorych (89,4%).

Tabela XV. Wyniki leczenia w zależności od marginesu

Margines	DFS		Wznowa		p
	n	%	n	%	
m dodatni	34	87,0	5	12,8	} >0,05
m bliski	18	81,0	4	18,2	
m ujemny	42	89,0	5	10,6	
Razem	94	100,0	14	100,0	

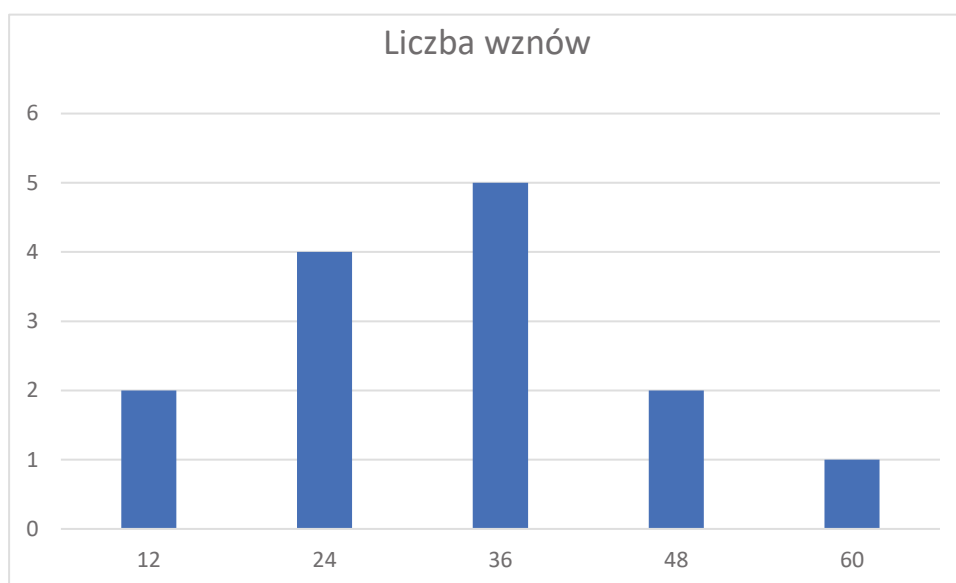


Wykres 10. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od marginesów

Analizując związek niepowodzenia z marginesem wykazano, że wśród 39 chorych z marginesem dodatnim wznowa wystąpiła u 5 (12,8%). Wznowa w grupie 22 chorych z marginesem bliskim wystąpiła u 4 (18,2%). Wśród 47 pacjentów z marginesem ujemnym wznowa wystąpiła u 5 (10,6%). Różnice pomiędzy liczbą wznów w zależności od marginesu nie były znamienne statystycznie.

Niepowodzeniem stwierdzonym u 14 chorych była wznowa miejscowa nowotworu, przy czym u dwóch wznowie miejscowej towarzyszyły przerzuty do węzłów chłonnych szyi.

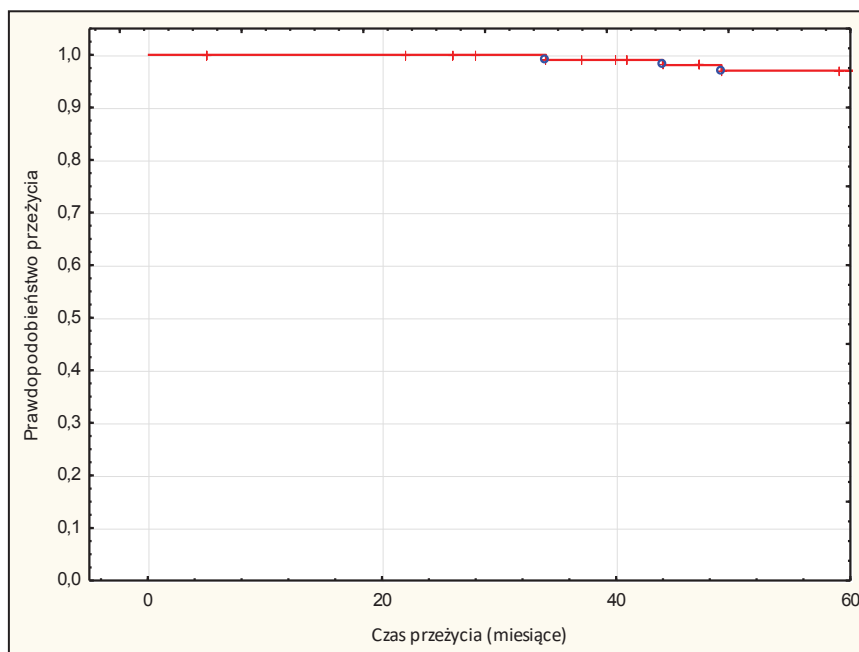
Na rycinie 7 przedstawiono czas wystąpienia wznowy. U 11 na 14 chorych wznowa wystąpiła w pierwszym, drugim lub trzecim roku obserwacji. W okresie dłuższym niż 3 lata niepowodzenie obserwowano u 3 chorych.



Ryc. 7. Czas wystąpienia wznowy

Na 14 chorych, u których wystąpiła wznowa, u 13 podjęto radykalne leczenie. U 3 ponownie wykonano chordektomię laserową, u 2 uzyskując wyleczenie. U 4 wykonano laryngektomię częściową otwartą, u 3 uzyskując wyleczenie. U 4 wykonano laryngektomię całkowitą, u 2 uzyskując wyleczenie. U 2 zastosowano radioterapię, u jednego uzyskując wyleczenie. Wyleczenie wznowy uzyskano u 8 na 14 chorych (57,1%), u 6 z nich zachowując krtani (*organ preservation*). 5 chorych zmarło z powodu nowotworu, 1 – z innego powodu. Okres obserwacji wynosił od 39 miesięcy do 84 miesięcy.

Całkowite wyleczenie w całym materiale uzyskano w 94,4% przypadków, tj. u 102 chorych (u 94 po leczeniu pierwotnym i u 8 po leczeniu wznowy) (wykres 9).



Wykres 9. Całkowite przeżycie OS

5. Omówienie i dyskusja

Metody leczenia niezaawansowanego raka krtani – chirurgia i radioterapia – przez większość autorów traktowane są jako równorzędne pod kątem wyniku onkologicznego^{31,39,50,53,54,58,89,100,101}. Low i wsp., Sjögren a także Hendriksma i wsp., opierając się na przeglądzie piśmiennictwa, podkreślają jednak konieczność częstszego wykonywania ratującej laryngektomii całkowitej w przypadku niepowodzenia po radioterapii niż po leczeniu chirurgicznym^{38,54,85,89}. Inni zwracają uwagę na dłuższe przeżycie całkowite po leczeniu chirurgicznym niż po radioterapii^{1,39,42,54,56,85,93}. Z kolei obie metody chirurgiczne – endoskopowa i otwarta (klasyczna) są porównywalne jeśli chodzi o skuteczność leczenia, przy czym wielu autorów podkreślając szczególne zalety chirurgii endoskopowej traktuje ją jako standard w leczeniu wczesnego raka głośni^{27,49,66}. Dlatego też od lat 70-tych ubiegłego wieku chirurgia endoskopowa oparta na zastosowaniu lasera chirurgicznego coraz skuteczniej zastępuje chirurgię otwartą. Wpływa na to również stały rozwój instrumentarium endoskopowego i mikrochirurgicznego. Także doskonalenie metod diagnostycznych – wideolaryngoskopii, fiberoskopii oraz metod obrazowania – MRI a w ostatnich kilku latach NBI – umożliwia dokładniejszą ocenę zaawansowania nowotworu i tym samym prawidłową kwalifikację chorych do operacji endoskopowych^{2,89,94,105}. Duże znaczenie w rozwoju

chirurgii endoskopowej raka głośni ma zdobywane w wielu ośrodkach doświadczenie oraz publikowanie wyników onkologicznych a także dyskusja nad różnymi aspektami chirurgii endoskopowej, jak na przykład problem marginesów chirurgicznych. Większa sprawność i precyzja chirurgiczna w połączeniu z właściwą oceną zaawansowania miejscowego niewątpliwie będą wpływały na poprawę wyników leczenia endoskopowego. Chirurgia otwarta oceniana jest jako metoda dająca zbliżone przeżycia bezobjawowe i całkowite ale gorsze wyniki jakości życia i wyniki czynnościowe a zwłaszcza fonacyjne^{50,66,67,91}. W ocenie niektórych daje również mniejszy odsetek wyleczeń⁵⁷. Współcześnie zarezerwowana jest głównie dla przypadków, w których ze względu na warunki anatomiczne utrudniona lub niemożliwa jest wizualizacja zmian w krtani podczas endoskopii oraz do leczenia zmian bardziej zaawansowanych i trudniejszych do resekcji (spoidło przednie), zwłaszcza w ośrodkach o mniejszym doświadczeniu.

W naszym ośrodku endoskopowe leczenie raka krtani rozpoczęliśmy w roku 2004 przy użyciu zestawu mikrochirurgicznego Kleinsassera oraz lasera Nd:YAG. Do roku 2008 leczylimy tą metodą kilkudziesięciu pacjentów, kwalifikując do niej głównie chorych z rakiem fałdu głosowego o zaawansowaniu T1a. U pozostałych chorych z wczesnym rakiem głośni (T2) wykonywano laryngektomie częściowe z dojścia zewnętrznego lub kierowano do radioterapii. Zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami przy wyborze

metody leczenia brano pod uwagę zaawansowanie, głębokość i kierunek naciekania, zróżnicowanie histologiczne, stan ogólny i choroby współistniejące a wreszcie preferencje samego chorego.

Endoskopowe leczenie wczesnego raka krtani przy zastosowaniu lasera CO₂ w naszym ośrodku wykonywane jest od roku 2008. Kliniczne ośrodki polskie i wiele zagranicznych opisały już swoje doświadczenia w leczeniu raka głośni laserem CO₂ i opublikowały swoje pierwsze albo kolejne wyniki leczenia podkreślając jednocześnie zalety i wady tej procedury 2,23,26,32,49,61,66,71,75,98.

Doświadczenie Kliniki Gdańskiej w leczeniu wczesnego raka głośni chordektomią laserową CO₂ zdobyte w ciągu 10 lat zobowiązało do oceny tej metody przede wszystkim pod kątem wyników leczenia. Dlatego też podjęto pierwszą analizę danych klinicznych oraz wyników leczenia u chorych z lat 2008-2012 z zachowaniem co najmniej 5-letniego okresu obserwacji.

Przedstawiony w pracy materiał kliniczny 115 chorych z wczesnym rakiem głośni leczonych chordektomią laserową jest w pewnym sensie materiałem wyselekcjonowanym, gdyż w tym samym okresie nadal stosowano laryngektomie częściowe z dojścia zewnętrznego. Wybór dostępu – endoskopowy czy zewnętrzny – uzależniony był przede wszystkim od warunków anatomicznych umożliwiających dokładną wizualizację nowotworu w endo-

skopie a także od rozległości nowotworu. U każdego chorego kwalifikowanego do chordektomii endoskopowej uzyskiwano zgodę na zmianę dostępu na zewnętrzny.

Pod względem epidemiologicznym materiał jest typowy dla wczesnego raka głośni, jeśli chodzi o znaczną przewagę mężczyzn (ponad dwięciokrotną), średni wiek chorych (64,1 lata) oraz strukturę mikroskopową nowotworu – 88,7% to inwazyjny rak płaskonabłonkowy o typowym dla głośni wysokim (52,6%) i średnim (40,8%) stopniu zróżnicowania. W pozostałych przypadkach (11,3%) rozpoznano zmiany obecnie określane jako dysplazja wysokiego stopnia (HGD, *high grade dysplasia*)²⁸, wśród których nieco ponad połowę stanowił rak przedinwazyjny. W doniesieniach innych autorów zmiany przedinwazyjne stanowiły od 8 do 19% chorych i był to przede wszystkim rak przedinwazyjny^{3,7,23,32,61,65,72,75}.

Ze względu na dobór przypadków do leczenia zaawansowanie miejscowe raka w naszym materiale częściowo różni się od danych podawanych w piśmiennictwie odnośnie zaawansowania T1a, T1b i T2 wśród chorych leczonych chirurgicznie. Zaawansowanie T1a, oznaczające naciek o różnej grubości albo fragmentu albo całej długości fałdu głosowego, niekiedy ze spoidłem przednim, wyraźnie w naszym materiale przeważało (93,1%). Zaawansowanie T1b, gdzie naciek dotyczył również spoidła przedniego i drugiego fałdu głosowego i zaawansowanie T2 oznaczające zajęcie podgłośni, kieszonki lub nalewki dotyczyło niewielkiego odsetka chorych (3,9 i 3,0)

gdyż u wielu chorych o takim zaawansowaniu wykonywano laryngektomie częściowe z dostępu zewnętrznego. Wprawdzie w doniesieniach innych autorów odsetki te były wyższe i tak dla raków T1b wahały się od 6 do 19% a raków T2 – od 5 do 40%^{3,23,30,72}, to niektórzy, jak na przykład Hoffmann i wsp. również opowiadają się za wybiórczym kwalifikowaniem do chordektomii laserowej chorych z zaawansowaniem T2, zwłaszcza w przypadku ograniczenia ruchomości⁴².

Stan węzłów chłonnych szyi ocenionych jako N0 jest charakterystyczny dla wczesnego raka głośni co ma związek z ubogim unaczynieniem chłonnym tej okolicy^{36,89}. W naszym materiale – podobnie jak w wielu innych zestawieniach – nie było żadnego przypadku N+^{6,20,42,52,64}.

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że w leczeniu raka T1a cechującego się niewielką głębokością naciekania bez zajęcia spoidła przedniego ani wyrostka głosowego najczęstszym rodzajem operacji endoskopowej jest chordektomia typu III (przezmięśniowa) a następnie podwiązałowa przeznaczona do leczenia zmian bardziej powierzchownych środkowego odcinka fałdu głosowego^{6,7,20,26,30,52}. W naszym materiale podobnie typ III i II były najczęstsze i stanowiły odpowiednio 39,1% i 26,1% chordektomii, co koresponduje z powyższymi doniesieniami.

Chordektomię podnabłonkową (typ I), najbardziej powierzchowną, stosowaną do usuwania przede wszystkim zmian dysplastycznych, wykonano u 70% chorych z dysplazją wysokiego stopnia i u 18,9% chorych z rakiem T1a. Pozostałe typy chordektomii wykonywano znacznie rzadziej: chordektomia poszerzona o resekcję spoidła przedniego (typ Va) stanowiła 7,8% a chordektomie Vb i Vc wykonywano w pojedynczych przypadkach, co – jak już zaznaczono – wynika z faktu, że część chorych z naciekaniem spoidła przedniego, drugiego fałdu głosowego, kieszonki krtaniowej czy podgłośni kwalifikowano do zabiegów z dojścia zewnętrznego. Należy zwrócić uwagę, że w doniesieniach innych autorów^{3,7} widoczne jest częstsze wykonywanie chordektomii całkowitej (typu IV), która w naszym materiale znalazła zastosowanie tylko u jednego chorego na 102 z rakiem, podobnie jak w materiale Lee i wsp. – u 1/118⁵².

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa Sjögren przytacza podkreślane przez licznych autorów zalety endoskopowej chordektomii laserowej, takie jak mała inwazyjność zabiegu, niewielkie krwawienie, krótka hospitalizacja i niższy koszt leczenia, niewielkie ryzyko istotnych powikłań oraz dobre wyniki czynnościowe. Wyniki fonacyjne są zwykle zadowalające, chociaż uzależnione od zakresu resekcji tkanek fałdu głosowego; najlepsze notuje się po chordektomii typu I i II. W razie nawrotu choroby możliwe jest ponowne przeprowadzenie operacji endoskopowej, jak również zastosowanie innych sposobów leczenia^{8,43,56,80,85,89}. Za wady tej metody uważa się

trudności w wizualizacji nowotworu wynikające z uwarunkowań anatomicznych oraz stosunkowo wysoki odsetek dodatnich marginesów. Wadę w postaci wysokiego odsetka dodatnich marginesów podkreśla większość autorów^{7,42,44,59}. Dla raka głośni za ujemny uważa się margines powyżej 1 mm. Canis i wsp. opowiadają się za szerszym, tj. 2-3 mm, marginesem w rakach T2¹⁹. Uzyskanie ujemnego marginesu jest trudne ze względu na niewielkie rozmiary głośni i szerokie pasmo spalenia tkanek w trakcie resekcji (nawet 3-4 mm). W naszym materiale dokonując histologicznej oceny marginesu zastosowano powyższy podział. U blisko połowy (44,4%) margines był ujemny. Dodatni margines stwierdzono u ponad 1/3 chorych (35,6%) a u 1/5 chorych (20%) margines bliski. Wśród nich u prawie 2/3 (65,6%) patolog rozpoznał w marginesie raka a u pozostałych dysplazję wysokiego stopnia. W piśmiennictwie częstość nieprawidłowego marginesu oceniana jest w szerokich granicach: u Ansarina i wsp. w 2,9% przypadków dodatni, w 8% - bliski; Lee i wsp. dodatni margines stwierdzili u 39,8% chorych^{5,52}. W materiale Aluffi Valletti`ego i wsp., obejmującym 308 endoskopowych chordektomii laserowych, odsetek dodatnich i bliskich marginesów wynosił 33,1³. W naszym materiale w grupie chorych z rakiem u 31,4% stwierdzono margines dodatni.

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że zaawansowanie narządowe ma wpływ na występowanie dodatnich marginesów. W naszym materiale w za-

awansowaniu T1a dodani margines stwierdzono u 30% chorych, w pozostałych – T1b u 1 na 4 chorych i w T2 – u 2 na 3 chorych. W badanej przez nas grupie, ze względu na duże dysproporcje w liczebności poszczególnych grup, trudno ocenić zależność dodatniego marginesu od zaawansowania raka. W grupie 13 chorych z dysplazją wysokiego stopnia aż u 9 margines oceniono jako dodatni (u 5 na 7 w raku przedinwazyjnym, 2 na 2 w dysplazji III stopnia i u 2 na 4 w dysplazji II stopnia).

Rozpatrując stan marginesów w zależności od typu chordektomii wykazano, że margines był dodatni u blisko połowy chorych (19/45) leczonych chordektomią typu III; jest to zgodne ze spostrzeżeniami wielu autorów, że głębokie naciekanie mięśnia głosowego zwiększa częstość dodatnich marginesów^{3,6,75}.

Zwraca uwagę różnica w odsetkach marginesów dodatnich po chordektomii typu I – 37 w porównaniu z typem II – 23,3 oraz typem Va – 33, ale różnice te nie są znamienne statystycznie. Spostrzeżenie to może wskazywać na to, że szerszy zakres resekcji zmniejsza ryzyko dodatniego marginesu chirurgicznego w przypadku powierzchownych zmian środkowego odcinka fałdu głosowego. Oznacza więc, że niewielkie zaawansowanie raka a co za tym idzie dążenie do ograniczenia resekcji sprzyjać może minimalizowaniu marginesu. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że nie ustają poszukiwania sposobu na uzyskanie czystości onkologicznej w marginesie chirur-

gicznym. Smith i wsp. i inni opowiadają się za potwierdzaniem doszczętności wycięcia za pomocą badania doraźnego wycinków z rany^{3,7,92}. Z kolei niektórzy, jak np. Mortuairei wsp. oraz Lucioni i wsp., zalecają fotokoagulację brzegów rany w celu zniszczenia ewentualnych mikroskopowych ognisk raka, co według nich zmniejsza ryzyko wznowy i w przypadku dodatniego marginesu nie wymaga reoperacji^{55,65}.

Podjęcie decyzji odnośnie do dalszego postępowania w przypadkach dodatniego lub bliskiego marginesu jest trudne, dlatego też każdy taki przypadek w naszym materiale był powtórnie weryfikowany mikroskopowo oraz oceniany klinicznie głównie na podstawie protokołu operacyjnego i przedoperacyjnych zapisów wideolaryngoskopowych i badań obrazowych. Brano również pod uwagę, czy w marginesie dodatnim lub bliskim mieliśmy do czynienia z inwazją czy zmianami przedinwazyjnymi.

Ponieważ odnośnie do dodatniego lub bliskiego marginesu nie ustalono dotychczas obowiązujących standardów postępowania, w przypadkach tych pozostaje wybór między reoperacją, uzupełniającym napromienianiem oraz ścisłą obserwacją. Część autorów, jak na przykład Kennedy i wsp., König i wsp., Shvero i wsp., zdecydowanie opowiadają się za poszerzeniem marginesu^{47,48,87,94,98}, inni natomiast są zwolennikami uzupełniającej radioterapii^{49,50}. Ta z kolei metoda ma zdecydowanych przeciwników (Steiner) uważających zastosowanie jej w takich przypadkach za „*over treatment*”⁹⁶. Jeszcze inni (Sigiton i wsp., Hartl i wsp.) opowiadają się za ścisłą obserwacją

podkreślając konieczność uwzględnienia faktu szerokiego pasma zwęglenia, przy czym część z nich proponuje wykonywanie zaplanowanych procedur *second-look* ^{30,34,37,59,88}. Ansarin i wsp. oraz Aluffi Valletti i wsp. podkreślają konieczność dalszego leczenia w przypadku dodatniego marginesu ale postępowanie uzależniają od szczegółowego histopatologicznego opisu marginesu³. W przypadku dodatniego marginesu przy głębokim naciekaniu zalecają dalsze leczenie – reoperację lub radioterapię. Charbonnier i wsp. uważają, że w przypadkach głębokiego naciekania margines należy poszerzyć poza mięsień głosowy ²⁰. Poparciem postawy wyczekiwania i ścisłej obserwacji są przedstawione w piśmiennictwie wyniki leczenia, z których wynika, że tylko u części chorych z dodatnim marginesem poddanych wyłącznie obserwacji doszło do wznowy miejscowej ^{30,34,37,46,59,65,88}. W naszym materiale wśród chorych z dodatnim marginesem tylko u 3 na 34 poddanych wyłącznie obserwacji doszło do wznowy. Te spostrzeżenia wskazują na występowanie znacznego odsetka fałszywie dodatnich marginesów, w naszym materiale 91,2%, co wynika, jak wspomniano, z szerokiego pasma zwęglenia tkanek wzdłuż linii cięcia laserem.

W naszym materiale do dalszego leczenia zakwalifikowano tylko 5 na 39 chorych z marginesem dodatnim (3 – endoskopowe poszerzenie resekcji, 2 – radioterapia) i 1 na 22 chorych z marginesem bliskim (endoskopowe poszerzenie resekcji). Pozostałych chorych z marginesem dodatnim i bliskim

poddano ścisłej obserwacji polegającej na wykonywaniu co 4 tygodnie badań wideolaryngoskopowych i u części mikrolaryngoskopii z biopsją wycinkową. Wyłącznie obserwacji poddano również wszystkich chorych z marginesem ujemnym i wszystkich z dysplazją wysokiego stopnia niezależnie od stanu marginesu.

Wszystkich chorych z marginesem ujemnym skierowano do badań kontrolnych według ustalonego schematu. Podobnie postąpiono u znacznej większości chorych z marginesem dodatnim i bliskim, przy czym w odniesieniu do tych chorych była to ścisła obserwacja polegająca na wykonywanych co 4 tygodnie badaniach wideolaryngoskopowych i zaplanowanej mikrolaryngoskopii z biopsją wycinkową. Wyłącznie obserwacji poddano również wszystkich chorych z nasiloną dysplazją niezależnie od stanu marginesu.

W toku dalszej obserwacji z analizowanej grupy 115 chorych wykluczono 7 (6,1%), nie zgłaszających się do dalszych badań kontrolnych, o losach, których nie uzyskano informacji. Wyniki leczenia oceniono więc u 108 chorych. U 94 (87,04%) uzyskano 5-letnie przeżycie bezobjawowe. U 14 (12,96%) wystąpiła wznowa.

Biorąc pod uwagę zaawansowanie narządowe nowotworu wyleczenie uzyskano u 86,3% chorych z T1a, u 3 na 4 z T1b i u 3 na 3 z T2. Nie jest możliwe statystyczne porównanie tych wyników z względu na niewielką

liczbę chorych z zaawansowaniem T1b i T2, co, jak już zauważono, wynikało z doboru chorych do leczenia. Wznowa u 12,6% chorych w zaawansowaniu T1a i u 1 na 4 z T1b może mieć związek z mało precyzyjną oceną zaawansowania a zatem ze zbyt oszczędzającym postępowaniem resekcyjnym.

W piśmiennictwie są doniesienia wskazujące, że kliniczna ocena rozległości guza w 60% przypadków nie koreluje z oceną patologiczną ⁴.

Uwzględniając zajęcie spoidła przedniego stwierdzono, że wznowa wystąpiła u 2 na 4 chorych z zajęciem spoidła przedniego w T1a i u 1 na 4 chorych w zaawansowaniu T1b i u 1 chorego z Tis. Niektórzy autorzy podkreślają, że zajęcie spoidła przedniego zwiększa odsetek wznów o około 20% ^{4,24,51,70}. Olszewski i wsp. uzyskali wyraźnie gorsze wyniki przeżyć bezobjawowych – poniżej 50% ⁶⁹. Inni natomiast (Szyfter i wsp., Peretti i wsp., Steiner i wsp, Lee i wsp.) podają, że zajęcie spoidła przedniego nie wpływa na podwyższenie ryzyka wznowy miejscowej ^{52,77,97,98}. Zeitels proponował specjalną technikę endoskopowego wycięcia w jednym bloku tkankowym raka spoidła przedniego ¹⁰⁷. W naszym materiale wznowa miała miejsce u 3 na 8 chorych z zajęciem spoidła przedniego.

Stopień zróżnicowania histologicznego G1 i G2 nie miał wpływu na wyniki leczenia – odsetek wyleczeń był tu jednakowy (89,5% vs 89,1%). Natomiast w zróżnicowaniu G3 wyleczenie uzyskano tylko u 2 na 4 chorych

i chociaż mała liczebność grupy nie pozwala na wyciąganie ogólnych wniosków to jednak wynik ten jest zgodny z wiedzą o gorszym rokowaniu w niskim zróżnicowaniu raka ³⁰.

Według wielu autorów, rozległość raka, której wyrazem jest rodzaj wykonanej chordektomii, nie ma istotnego wpływu na wystąpienie wznowy ^{49,98}. W naszym materiale również nie stwierdzono statystycznej zależności między wystąpieniem wznowy a rodzajem wykonanej chordektomii. Na uwagę zasługuje jednak większy odsetek wyleczeń uzyskanych po chordektomii typu II (93,1%) niż typu I (88,9%), co może mieć związek ze zbyt powierzchowną resekcją zmian w przypadku chordektomii typu I. Z kolei niższy odsetek wyleczeń po chordektomii typu III (84,6%) może świadczyć o głębszym naciekaniu mięśnia i wskazywać na podkreślaną w piśmiennictwie potrzebę postępowania bardziej radykalnego czyli częstszego wykonywania chordektomii typu IV ⁷⁶.

Peretti i wsp. uważają, że na niepowodzenie wpływa naciekanie raka w kierunku dna kieszonki krtaniowej ⁷⁴. Beitler i wsp. podkreślają, że wznowa jest następstwem nieprawidłowej oceny rozległości guza, niedostatecznej wizualizacji nowotworu i małego doświadczenia chirurga ⁹.

Wielu autorów podkreśla wpływ dodatniego marginesu na wystąpienie niepowodzenia ^{20,30}. W materiale Aluffi Valletti`ego i wsp. wznowa wystąpiła znacząco częściej w grupie z marginesem dodatnim niż ujemnym

(22,5% vs 7,8%) natomiast różnica w odsetkach w przeżyciu całkowitym nie była znacząca³. W naszym materiale wystąpienie wznowy nie było zależne od stanu marginesu. Wznowa wystąpiła u 12,8% chorych z marginesem dodatnim, u 18,2% z bliskim i u 10,6% z ujemnym. Wyniki te są zgodne ze spostrzeżeniami innych autorów, że bliski a nawet dodatni margines nie jest związany z większym ryzykiem nawrotu, gdyż ryzyko to istnieje nawet przy ujemnym marginesie^{37,88}.

W grupie z rakiem inwazyjnym w naszym materiale wznowa wystąpiła u 5 na 47 chorych z ujemnym marginesem. Rozważając wystąpienie wznowy w zależności od postępowania pooperacyjnego związanego z nieprawidłowym marginesem stwierdzono, że wśród chorych poddanych wyłącznie obserwacji wznowa wystąpiła u 3 na 34 chorych (88%) z marginesem dodatnim i u 4 na 21 (19%) z marginesem bliskim. Natomiast wśród 6 chorych, u których wdrożono leczenie uzupełniające u 2 na 5 z marginesem dodatnim również doszło do wznowy, przy czym różnice te nie były statystycznie znamienne.

Aluffi Valletti i wsp. w badanej przez siebie grupie chorych z zaawansowaniem T1a nie stwierdzili znaczącej różnicy w odsetku wznów, przeżyć bezobjawowych i całkowitych u leczonych i nieleczonych z powodu dodatniego marginesu³.

Wśród naszych chorych z dysplazją wysokiego stopnia (HGD) wyleczenie uzyskano u 12 na 13 chorych (92,3%). Do wznowy (z przejściem w raka inwazyjnego) doszło u 1 spośród 7 chorych (7,7%) z rakiem przedinwazyjnym po 4 latach. Wierzbicka i wsp. w materiale 46 chorych z dysplazją przemianę w raka inwazyjnego obserwowali u 15,2% chorych w 3-letnim okresie obserwacji ¹⁰². W materiale przedstawionym przez Brzoznowskiego do rozwoju raka inwazyjnego doszło u 18,2% chorych z dysplazją w ciągu 2 do 13 lat ¹⁶.

Wznowa miejscowa wystąpiła w naszym materiale łącznie u 14 na 108 chorych (13%). Według danych z piśmiennictwa, odsetek wznów po endoskopowych chordektomiach laserowych waha się od około 9 do prawie 40: Szyfter i wsp. – 9,3%, Lee i wsp. – 11,9%, Peretti i wsp. – 18%, Betlejewski i wsp. – 19%, Kennedy i wsp. – 22%, Lachowska i wsp. – 38,46%
12,47,49,52,71,98.

Do wznowy dochodziło najczęściej w ciągu 3 lat od zakończenia leczenia. Średni czas do wznowy wynosił 25,7 m-ca. Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów ^{52,58}. W okresie dłuższym niż 3 lata wznowa wystąpiła tylko u 3 na 14 naszych chorych. Niewielki odsetek wznów w 4. i 5. roku obserwacji ma również potwierdzenie w piśmiennictwie ^{11,26}.

Wznowa występująca w okresie dłuższym niż 5 lat jest zazwyczaj traktowana jak kolejne ognisko nowotworu. U 2 naszych chorych nowotwór

rozwinął się na drugim fałdzie głosowym w 6. roku obserwacji (po 63 i 67 m-cach). U obu drugie ognisko leczono również endoskopową chordektomią laserową i obaj pozostają bez cech nowotworu 18 i 24 miesiące.

Radykalne leczenie wznowy podjęto u niemal wszystkich chorych (u 13 na 14), u 3 ponownie wykonano chordektomię laserową, u 4 laryngektomię częściową otwartą, u 4 laryngektomię całkowitą a u 2 zastosowano radioterapię. W okresie obserwacji od 39 do 84 m-cy 4 chorych zmarło z progresji choroby a 2 z innego powodu. Wyleczenie wznowy uzyskano więc u 8 na 14 chorych.

Wyleczenie, tj. 5-letnie przeżycie bezobjawowe uzyskano u 94 na 108 chorych (87%). Odsetek ten w grupie chorych z rakiem inwazyjnym wynosił 86,3% a u chorych z dysplazją wysokiego stopnia 92,3%. Całkowity odsetek wyleczeń w naszym materiale niezależnie od wznowy wynosi 93%, wynik ten mieści się w typowych granicach przedstawianych w piśmiennictwie. Perrettii wsp. na podstawie przeglądu piśmiennictwa podają, że światowe wyniki 5-letniego przeżycia we wczesnym raku fałdu głosowego wynoszą 75-85%, a przeżycia całkowitego – 88-97%⁷³. Eckel podaje, że 5-letnie przeżycia bezobjawowe w rakach Tis wynoszą 92-100% a w rakach T1 – 62-96% natomiast przeżycia całkowite – odpowiednio – w Tis 100%, w T1 – 98%²⁷. Lee i wsp. uzyskali 5-letnie przeżycia bezobjawowe u 87,9% chorych a 5-letnie całkowite u 92,2%⁵².

Wyniki naszego badania potwierdzają spostrzeżenia dokonane przez autorów z polskich i zagranicznych ośrodków, że endoskopowa chordektomia laserowa jest optymalnym wyborem w leczeniu wczesnego raka głośni. Z drugiej jednak strony pamiętając o szerokim pasmie spalenia laserowego należy przypuszczać, że część marginesów jest fałszywie dodatnich.

6. Wnioski

1. Materiał chorych poddanych badaniu jest reprezentatywny dla wczesnego raka fałdu głosowego pod kątem płci i wieku chorych, zaawansowania guza i jego budowy mikroskopowej;
2. Wyleczalność wczesnego raka fałdu głosowego (T1, T2) i dysplazji wysokiego stopnia jest wysoka i wynosi 87% przeżyć 5-letnich i 94% przeżyć całkowitych;
3. We wczesnym raku głośni odległy wynik leczenia nie zależy od zaawansowania nowotworu, jego zróżnicowania histologicznego i typu wykonanej chordektomii;
4. Istotnym problemem leczenia wczesnego raka głośni jest wysoki odsetek dodatnich marginesów chirurgicznych;
 - a. dodatni margines nie wpływa na odległy wynik leczenia;
 - b. znaczącą grupę stanowią chorzy z marginesem fałszywie dodatnim, co wynika z szerokiego pasma zwęglenia;
 - c. obserwacja oparta na badaniu endoskopowym oraz histologicznym jest wystarczającym sposobem postępowania pooperacyjnego u chorych z dodatnim marginesem;
5. W celu poprawy wyników leczenia celowe jest radykalizowanie resekcji chirurgicznej;

6. W przypadku wznowy możliwe jest ponowne wykonanie operacji endoskopowej lub zastosowanie innej metody leczenia i uzyskanie wyleczenia u ponad połowy chorych, z zachowaniem krtani u większości z nich.

7. Streszczenie

Rak krtani należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych regionu głowy i szyi. Ze względu na charakterystyczne objawy podmiotowe – chrypka i duszność – raki głośni rozpoznawane są we wczesnym stopniu zaawansowania, tj. bez cech głębokiego naciekania tkanek krtani i niszczenia chrząstki i rokują znacznie lepiej niż raki nadgłośni i podgłośni.

W praktyce klinicznej rak głośni to rak fałdu głosowego, w części przypadków szerzący się do przedniego spoidła i/lub na drugi fałd głosowy. Przeważa rak płaskonabłonkowy wysoko (G1) i średnio zróżnicowany (G2) oraz rak przedinwazyjny. Makroskopowo nowotwór ma postać płaskiego nacieku, niekiedy rozwija się egzofitycznie.

Rak fałdów głosowych w zaawansowaniu T1 i T2 określany jest wspólnie jako wczesny rak głośni. Do tej grupy zalicza się ponadto zmiany o charakterze dysplazji średniego i dużego stopnia oraz raka przedinwazyjnego, które określa się jako nasiloną neoplazję śródnabłonkową. Niskie zaawansowanie narządowe pozwala na stosowanie wielu metod leczenia, których wspólnym celem jest dobry wynik odległy przy zadowalającym efekcie czynnościowym (funkcja oddechowa i fonacyjna krtani). W leczeniu operacyjnym wykonuje się chordektomię o różnym zakresie, stosując technikę przezustnej mikrochirurgii laserowej lub dostęp zewnętrzny. Obecnie stoso-

waną powszechnie metodą jest endoskopowa chordektomia z zastosowaniem lasera CO₂. Klasyfikacja endoskopowych chordektomii laserowych ELS wyróżnia 9 typów chordektomii uwzględniając zakres resekcji. Jednym z najważniejszych problemów endoskopowej chirurgii laserowej jest wizualizacja nowotworu zapewniająca uzyskanie doszczętności resekcji, czyli wolnych marginesów chirurgicznych.

Ocena wyników leczenia raka i nasilonej dysplazji fałdu głosowego w powiązaniu z zagadnieniem marginesów chirurgicznych stanowiła założenie projektu badawczego, będącego przedmiotem niniejszej dysertacji.

Celem nadrzędnym rozprawy jest ocena skuteczności endoskopowej chordektomii laserowej w leczeniu wczesnego raka głośni. Cel nadrzędny jest realizowany poprzez cele szczegółowe:

1. Charakterystyka kliniczna materiału chorych;
2. Ocena 5-letnich przeżyć bezobjawowych;
3. Wykazanie zależności wyniku leczenia od zaawansowania i zróżnicowania histologicznego nowotworu oraz typu wykonanej chordektomii;
4. Analiza marginesów operacyjnych z uwzględnieniem ich znaczenia dla odległego wyniku leczenia.

Materiał stanowi 115 chorych leczonych z powodu wczesnego raka lub nasilonej neoplazji śródnabłonkowej (HGD) fałdu głosowego. U wszystkich wykonano endoskopową chordektomię laserem CO₂. Odległe wyniki leczenia oceniono u 108 spośród 115 chorych. Zgodnie z przyjętą w raku głośni oceną marginesów podzielono je na ujemne – powyżej 1 mm, bliskie – 0,1-1 mm, dodatnie – poniżej 0,1mm. Wśród 115 chorych z wczesnym rakiem lub HGD głośni było 100 mężczyzn (87%) i 15 kobiet (13%). Wiek średni chorych wynosił 64,1 lat. W badanym materiale było 102 chorych (88,7%) z rakiem inwazyjnym i 13 (11,3%) z HGD. Zaawansowanie narządowe u chorych z rakiem określono jako T1a u 95 chorych (93,1%), u 4 (3,9%) jako T1b i u 3 (3,0%) jako T2. Przeważały raki G1 – 40 przypadków (39,2%) i G2 – 31 (30,4%). Nasiloną neoplazję śródnabłonkową w 7 przypadkach (53,8%) określono jako *ca in situ*, w 4 (30,8%) jako dysplazję II stopnia i w 2 (15,4%) jako dysplazję III stopnia. Wszystkich 115 chorych zakwalifikowano do endoskopowej chordektomii laserowej. Najczęściej wykonywaną operacją była chordektomia typu III – 45 chorych (39,1%), następnie typu II – 30 chorych (26,1%) i typu I – u 27 (23,5%).

U wszystkich pacjentów oceniono stan marginesu chirurgicznego. Chorych z marginesem ujemnym było 51 (44,4%), z marginesem bliskim – 23 (20,0%) a z dodatnim – 41 (35,6%). Wśród 102 pacjentów z rozpoznaniem raka margines ujemny rozpoznano u 47 (46,1%), bliski u 23 (22,5%),

dodatni u 32 (22,5%). W grupie chorych z neoplazją, u 4 stwierdzono margines ujemny a u 9 dodatni. Najwięcej – u 29 na 45 chorych – marginesów bliskich lub dodatnich było po chordektomii typu III oraz u 7 na 9 po chordektomii typu Va.

Grupę 47 chorych z marginesem ujemnym poddano obserwacji, u 5 (10,6%) doszło do wznowy wymagającej dalszego leczenia. Spośród 22 chorych z marginesem bliskim, u jednego podjęto leczenie – poszerzenie resekcji a 21 poddano obserwacji, w wyniku której u 4 (19,0%) rozpoznano wznowę wymagającą dalszego leczenia. Spośród 39 chorych z marginesem dodatnim pięciu zakwalifikowano do leczenia a u 34 podjęto decyzję o obserwacji – u 3 (8,8%) obserwowano wznowę wymagającą dalszego leczenia. Łącznie, na 14 chorych, u których doszło do wznowy, u 8 jej leczenie zakończyło się wyleczeniem z okresem obserwacji od 7 do 43 miesięcy, przy czym u 6 z nich udało się zachować krtań.

Oceny wyników leczenia dokonano w grupie 108 chorych. Wśród nich, u 94 (87%) uzyskano 5-letnie przeżycie bezobjawowe. U 14 (13%) doszło do niepowodzenia. 5-letnie przeżycie stwierdzono u 76 na 88 chorych (86,3%) z guzem T1a, u 3 na 4 z zaawansowaniem T1b oraz u wszystkich 3 chorych z zaawansowaniem T2. W przypadkach G1 wyleczenie uzyskano u 34 na 38 chorych (89,5%), w przypadkach G2 – u 23 na 28 (89,1%) a w przypadkach G3 – u 2 na 4 chorych. W grupie chorych, u których nie określono stopnia zróżnicowania wyleczenie uzyskano u 23 na 25 (99,2%). W

odniesieniu do neoplazji, 5-letnie przeżycie osiągnięto u wszystkich 6 chorych z II i III stopniem dysplazji i u 6 na 7 z rakiem przedinwazyjnym. Wśród 39 chorych z dodatnim marginesem wyleczenie uzyskano u 34 (87,2%), wśród 22 chorych z marginesem bliskim – u 18 (81,8%), wśród chorych z marginesem ujemnym – u 5 na 42 (89,4%).

Całkowite wyleczenie w całym materiale uzyskano w 94,4% przypadków, tj. u 102 chorych (u 94 chorych po leczeniu pierwotnym i u 8 chorych po leczeniu wznowy).

Uzyskane wyniki badania upoważniają do następujących wniosków:

1. Materiał chorych poddanych badaniu jest reprezentatywny dla wczesnego raka fałdu głosowego pod kątem płci i wieku chorych, zaawansowania guza i jego budowy mikroskopowej;
2. Wyleczalność wczesnego raka fałdu głosowego (T1, T2) i dysplazji wysokiego stopnia jest wysoka i wynosi 87% przeżyć 5-letnich i 94% przeżyć całkowitych;
3. We wczesnym raku głośni odległy wynik leczenia nie zależy od zaawansowania nowotworu, jego zróżnicowania histologicznego i typu wykonanej chordektomii;
4. Istotnym problemem leczenia wczesnego raka głośni jest wysoki odsetek dodatnich marginesów chirurgicznych;
 - a. dodatni margines nie wpływa na odległy wynik leczenia;

- b. znaczącą grupę stanowią chorzy z marginesem fałszywie dodatnim, co wynika z szerokiego pasma zwęglenia;
 - c. obserwacja oparta na badaniu endoskopowym oraz histologicznym jest wystarczającym sposobem postępowania pooperacyjnego u chorych z dodatnim marginesem;
5. W celu poprawy wyników leczenia celowe jest radykalizowanie resekcji chirurgicznej;
6. W przypadku wznowy możliwe jest ponowne wykonanie operacji endoskopowej lub zastosowanie innej metody leczenia i uzyskanie wyleczenia u ponad połowy chorych, z zachowaniem krtani u większości z nich.

8. Summary

T1 and T2 squamous cell carcinoma is referred to as an early glottic cancer. Early glottic lesions classified as High-Grade Dysplasia - HGD (WHO 2017) comprise II and III stage of dysplasia as well as preinvasive carcinoma. All of these conditions are described as an increased intraepithelial neoplasia with potential for malignant transformation. The purpose of this dissertation was to analyse the results of the treatment in patients with early glottic cancer and high-grade dysplasia and to assess the impact of surgical margin status on the survival.

The superior aim of the study was to evaluate the effectiveness of endoscopic laser cordectomy in early glottic cancer.

The superior aim was accomplished by particular objectives:

1. Clinical characteristics of the patients;
2. Evaluation of 5-year disease free survival;
3. To assume the correlation between histological differentiation of the tumor, stage of the tumor (T stage), type of cordectomy and treatment outcomes;
4. Analysis of surgical margins and the impact of their status on the oncological outcomes.

The material consisted of 115 patients with early glottic cancer or high-grade dysplasia of the glottis treated in the Department of ORL, Medical University of Gdańsk between 2008 and 2012. All patients were treated with an endoscopic laser CO2 cordectomy.

Long term results were evaluated in 108 out of 115 patients – 102 (88,7%) with squamous cell carcinoma and 13 (11,3%) with HGD. There were 95 patients with T1a stage (93,1%), 4 with T1b (3,9%), and 3 with T2 (3,0%). A predominance of G1 – 39,2% and G2 – 30,4% tumors was observed. In the investigated group of HGD in 7 cases (15,4%) carcinoma in situ was found, in 4 (30,8%) – II stage dysplasia, and in 2 (15,4%) – III stage dysplasia. Most patients were treated with cordectomy type III, II and I: 45 (39,2%), 30 (26,1%), and 27 (23,5%) respectively.

Negative margins were observed overall in 51 patients (44,4%), close margins in 23 (20,0%), and positive margins in 41 patients (35,6%). Among 102 patients with diagnosed carcinoma the negative, close, and positive margins were found in 47 (46,1%), 23 (22,5%), and 32 (22,5%) patients respectively. In HGD group 4 margins reported to be negative and 9 - positive. Most of the close and positive margins occurred after cordectomy type III (29/45) and after cordectomy type Va (7/9).

Retrospective survival analysis was performed in 108 patients. 5-year disease free survival was 87%. Recurrence was observed in 13%. 5-year disease free survival in T1a tumor was observed in 76/88 patients (86,3%), in T1b – in 3/4 patients, and in T2 - in all 3 patients. Considering the histological grading the 5-year disease free survival was in G1, G2, G3 cases: 34/38 (89,5%), 23/28 (89,1%), and 2/4 (%) respectively. In the group where, histological grading was not given, the 5-year disease free survival was observed in 23/25 patients (99,2%).

5-year disease free survival in HGD was obtained in all patients with dysplasia II and III and 6/7 patients with carcinoma in situ. Among 39 patients with positive margin the 5-year disease free survival was observed in 34 patients (87,2%), among 22 patients with close margin – in 18 (81,8%), among 47 patients with negative margin – in 42 (89,4%).

9. Piśmiennictwo

1. Abdurehim Y, Hua Z, Yasin Y et al. Transoral laser surgery versus radiotherapy: Systematic review and meta-analysis for treatment options of T1a glottic cancer. *Head Neck*. 2012;34(1):23-33.
2. Allegra E, Ferrise P, Trapasso S et al. Early glottic cancer: role of MRI in the preoperative staging. *Biomed Res Int*. 2014;(Article ID 890385,):7 pages. doi:10.1155/2014/890385.
3. Aluffi Valletti P, Taranto F, Chiesa A et al. Impact of resection margin status on oncological outcomes after CO2 laser cordectomy Impatto sui risultati oncologici dei margini di resezione dopo cordectomia laser CO2. *ACTA Otorhinolaryngol Ital Epub*. 2017.
4. Ambrosch P. The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;15(2):82-88.
5. Ansarin M, Cattaneo A, De Benedetto L, et al. Retrospective analysis of factors influencing oncologic outcome in 590 patients with early-intermediate glottic cancer treated by transoral laser microsurgery. *Head Neck*. 2017;39(1):71-81.
6. Ansarin M, Santoro L, Cattaneo A, et al. Laser Surgery for Early

Glottic Cancer. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2009;135(4):385.

7. Ansarin M, Santoro L, Cattaneo A, et al. Laser Surgery for Early Glottic Cancer Impact of Margin Status on Local Control and Organ Preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(4):385-390.
8. Ansarin M, Zabrodsky M, Bianchi L, et al. Endoscopic CO2 laser surgery for early glottic cancer in patients who are candidates for radiotherapy: Results of a prospective nonrandomized study. *Head Neck.* 2006;28(2):121-125.
9. Beitler JJ, Johnson JT. Transoral laser excision for early glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(4):1063-1066.
10. Bertino G, Cacciola S, Fernandes WB, et al. Effectiveness of narrow band imaging in the detection of premalignant and malignant lesions of the larynx: Validation of a new endoscopic clinical classification. *Head Neck.* 2015;37(2):215-222.
11. Betlejewski S. Doświadczenia własne w leczeniu wczesnych postaci raka krtani. *Otolaryngol Pol.* 2004;58(1):101-107.
12. Betlejewski S, Sinkiewicz A, Mackiewicz-Nartowicz H. Long-term results of treatment in T1, T2 laryngeal cancer with CO2 laser microsurgery. *Otolaryngol Pol.* 2005;59(2):235-237.

13. Bień S., Kamiński S., Żyłka S. et al. Ewolucja obrazu epidemiologicznego i klinicznego raka krtani i krtaniowej części gardła w Polsce, w latach 1991-2001. *Otolaryngol Pol.* 2005;59:169–181.
14. Blackwell KE, Calcaterra TC, Fu Y-S. Laryngeal Dysplasia: Epidemiology and Treatment Outcome. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995;104(8):596-602.
15. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, et al. *TNM Klasyfikacja Nowotworów Złośliwych.*; 2017.
16. Brzoznowski W. *Dysplazja w nabłonku zmian rozrostowych fałdów głosowych w ocenie klinicznej i morfologicznej.* Gdańsk; 2004. Praca doktorska.
17. Burduk PK. Association between infection of virulence cagA gene *Helicobacter pylori* and laryngeal squamous cell carcinoma. *Med Sci Monit.* 2013;19:584-591.
18. Burduk PK. The role of *helicobacter pylori* infection in carcinoma of the larynx. *Otolaryngol Pol = Polish Otolaryngol.* 2006;60(4):521-523.
19. Canis M, Martin A, Ihler F, et al. Transoral laser microsurgery in treatment of pT2 and pT3 glottic laryngeal squamous cell carcinoma -

results of 391 patients. *Head Neck*. 2014;36(6):859-866.

20. Charbonnier Q, Thisse A-S, Sleghe L, et al. Oncologic outcomes of patients with positive margins after laser cordectomy for T1 and T2 glottic squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38(12):1804-1809.
21. Chatenoud L, Garavello W, Pagan E, et al. Laryngeal cancer mortality trends in European countries. *Int J Cancer*. 2016;138(4):833-842.
22. Chen Z, Xiong S, Chen F, et al. Application of narrow band imaging in early diagnosis of pharyngolaryngeal tumors. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2016;30(4):264-267.
23. Chiesa Estomba CM, Reinoso FAB, Velasquez AO et al. Transoral CO2 Laser Microsurgery Outcomes for Early Glottic Carcinomas T1-T2. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016;20(3):212-217. PMC4942297. Accessed March 5, 2018.
24. Chone CT, Yonehara E, Martins JEF et al. Importance of Anterior Commissure in Recurrence of Early Glottic Cancer After Laser Endoscopic Resection. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2007;133(9):882.
25. Diaz-de-Cerio P, Preciado J, Santaolalla F et al. Cost-minimisation and cost-effectiveness analysis comparing transoral CO2 laser cordectomy, laryngofissure cordectomy and radiotherapy for the treatment of T1–2, N0, M0 glottic carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*.

2013;270(4):1181-1188.

26. Doroszyńska-Tomczyk M, Kaźmierczak W, Pujanecki Z. Ocena skuteczności onkologicznej chordektomii laserowych w 5-letnim okresie obserwacji The evaluation of oncological efficiency of laser chordectomy in the 5-year follow-up. *Otorynolaryngologia*. 2012;11(3):109-114.
27. Eckel HE. Local recurrences following transoral laser surgery for early glottic carcinoma: frequency, management, and outcome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110(1):7-15.
28. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR et al. *WHO Classification of Head and Neck Tumours WHO Classification of Tumours*. 4th Edition; 2017.
29. El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P. et al. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2013-2018.
30. Fang T-J, Courey MS, Liao C-T. et al. Frozen margin analysis as a prognosis predictor in early glottic cancer by laser cordectomy. *Laryngoscope*. 2013;123(6):1490-1495.
31. Feng Y, Wang B, Wen S. Laser Surgery versus Radiotherapy for T1–T2N0 Glottic Cancer: A Meta-Analysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat*

Spec. 2011;73(6):336-342.

32. Gallo A, de Vincentiis M, Manciocco V et al. CO2 Laser Cordectomy for Early-Stage Glottic Carcinoma: A Long-Term Follow-up of 156 Cases. *Laryngoscope.* 2002;112(2):370-374.
33. Garofolo S, Piazza C, Del Bon F, et al. Intraoperative Narrow Band Imaging Better Delineates Superficial Resection Margins During Transoral Laser Microsurgery for Early Glottic Cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015;124(4):294-298.
34. Grant DG, Bradley PT, Parmar A, et al. Implications of positive margins or incomplete excision in laryngeal cancer treated by transoral laser microsurgery: how we do it. *Clin Otolaryngol.* 2009;34(5):485-489.
35. Grant DG, Repanos C, Malpas G et al. Transoral laser microsurgery for early laryngeal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10(3):331-338.
36. Hartl DM, Brasnu DF. Contemporary Surgical Management of Early Glottic Cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015;48(4):611-625.
37. Hartl DM, de Monès E, Hans S et al. Treatment of Early-Stage Glottic Cancer by Transoral Laser Resection. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007;116(11):832-836.

38. Hendriksma M, Heijnen BJ, Sjögren E V. Oncologic and functional outcomes of patients treated with transoral CO2 laser microsurgery or radiotherapy for T2 glottic carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;26(2):84-93.
39. Higgins KM, Shah MD, Ogaick MJ et al. Treatment of early-stage glottic cancer: meta-analysis comparison of laser excision versus radiotherapy. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;38(6):603-612.
40. Hirano M. (red:) Ch.N. Ford DMB. *Phonosurgical Anatomy of the Larynx. Phonosurgery; Assesment and Surgical Management of Voice Disorders.*; 1991.
41. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, et al. Laryngeal Cancer in the United States: Changes in Demographics, Patterns of Care, and Survival. *Laryngoscope*. 2006;116(S111):1-13.
42. Hoffmann C, Hans S, Sadoughi B. et al. Identifying outcome predictors of transoral laser corpectomy for early glottic cancer. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E406-11.
43. Huang J, Yu Z, Fang J et al. Salvage transoral laser microsurgery for early recurrent glottic carcinoma after primary laser treatment. *Acta Otolaryngol*. 2013;133(5):531-537.
44. Jöckel MC, Ambrosch P, Martin A et al. Impact of Re-resection for

- Inadequate Margins on the Prognosis of Upper Aerodigestive Tract Cancer Treated by Laser Microsurgery. *Laryngoscope*. 2007;117(2):350-356.
45. Jurkiewicz D., Dżaman K. RP. Czynniki ryzyka raka krtani. *Pol Merk Lek*. 2006;XXI:121,94.
46. Keilmann A, Napiontek U, Engel C, et al. Long-Term Functional Outcome after Unilateral Cordectomy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2011;73(1):38-46.
47. Kennedy JT, Paddle PM, Cook BJ et al. Voice outcomes following transoral laser microsurgery for early glottic squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol*. 2007;121(12):1184-1188.
48. König O, Bockmühl U, Haake K. Glottische Larynxkarzinome. *HNO*. 2006;54(2):93-98.
49. Lachowska M. Ocena skuteczności leczenia raka glosni metoda chordektomii klasycznej i laserowej. *Otolaryngol Pol*. 2009;2009(63(1)):76-78.
50. Landolfo V, Gervasio CF, Riva G, et al. Prognostic role of margin status in open and CO 2 laser cordectomy for T1a–T1b glottic cancer. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(1):74-81.

51. Ledda GP, Grover N, Pundir V et al. Functional Outcomes after CO2 Laser Treatment of Early Glottic Carcinoma. *Laryngoscope*. 2006;116(6):1007-1011.
52. Lee HS, Chun B-G, Kim SW, et al. Transoral laser microsurgery for early glottic cancer as one-stage single-modality therapy. *Laryngoscope*. 2013;123(11):2670-2674.
53. van Loon Y, Sjögren EV., Langeveld TPM et al. Functional outcomes after radiotherapy or laser surgery in early glottic carcinoma: A systematic review. Eisele DW, ed. *Head Neck*. 2012;34(8):1179-1189.
54. Low T-HH, Yeh D, Zhang T, et al. Evaluating organ preservation outcome as treatment endpoint for T1aN0 glottic cancer. *Laryngoscope*. 2017;127(6):1322-1327.
55. Lucioni M, Bertolin A, D'Ascanio L et al. Margin Photocoagulation in Laser Surgery for Early Glottic Cancer: Impact on Disease Local Control. *Otolaryngol -- Head Neck Surg*. 2012;146(4):600-605.
56. Lucioni M, Bertolin A, Lionello M et al. Salvage transoral laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after primary laser-assisted treatment: Analysis of prognostic factors. *Head Neck*. 2016;38(7):1043-1049.
57. Maurizi M, Almadori G, Plaudetti G et al. Laser carbon dioxide

cordectomy versus open surgery in the treatment of glottic carcinoma: Our results. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2005;132(6):857-861.

58. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG et al. T1-T2N0 Squamous Cell Carcinoma of the Glottic Larynx Treated With Radiation Therapy. *J Clin Oncol.* 2001;19(20):4029-4036.
59. Michel J, Fakhry N, Duflo S, et al. Prognostic value of the status of resection margins after endoscopic laser cordectomy for T1a glottic carcinoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2011;128(6):297-300.
60. Mikaszewski B. *Czynniki rokownicze w raku krtani w oparciu o analizę kliniczno-patologiczną materiału 344 chorych leczonych chirurgicznie.* Gdańsk 2001. Praca doktorska.
61. Milovanovic J, Jotic A, Djukic V, et al. Oncological and functional outcome after surgical treatment of early glottic carcinoma without anterior commissure involvement. *Biomed Res Int.* 2014;464781. doi:10.1155/2014/464781.
62. Miłośński J, Kuśmierczyk K, Pietkiewicz P et al. Chordektomia wewnętrzna i zewnętrzna poprzez rozszczepienie krtani i zastosowaniem lasera CO 2 Internal and external chordectomy via laryngofissure with the use of CO 2 laser. *Otolaryngol Pol.*

2013;68:298–302.

63. Mora F, Missale F, Incandela F, et al. High Frequency Jet Ventilation during Transoral Laser Microsurgery for Tis-T2 Laryngeal Cancer. *Front Oncol.* 2017;7:282.
64. Moreau PR. Treatment of Laryngeal Carcinomas by Laser Endoscopic Microsurgery. *Laryngoscope.* 2000;110(6):1000-1006.
65. Mortuaire G, Francois J, Wiel E et al. Local Recurrence after CO2 Laser Cordectomy for Early Glottic Carcinoma. *Laryngoscope.* 2006;116(1):101-105.
66. Namysłowski G, Misiołek M, Czecior E et al *Chirurgia Polska.* Vol 3. Via Medica; 2001.
67. Nasef HO, Thabet H, Piazza C, et al. Prospective analysis of functional swallowing outcome after resection of T2 glottic carcinoma using transoral laser surgery and external vertical hemilaryngectomy. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2016;273(8):2133-2140.
68. Olson NR. The problem of gastroesophageal reflux. *Otolaryngol Clin North Am.* 1986;19(1):119-133.
69. Olszewski E, Modrzejewski M, Stręk P. Chordektomie w materiale Kliniki Otolaryngologicznej CM UJ w Krakowie. *Otolaryngol Pol.*

1995;49 Suppl(20:219-21).

70. Pellini R, Pichi B, Ruscito P, et al. Supracricoid partial laryngectomies after radiation failure: A multi-institutional series. *Head Neck*. 2008;30(3):372-379.
71. Peretti G, Bolzoni A, Parrinello G, et al. Analysis of Recurrences in 322 TIS, T1, or T2 Glottic Carcinomas Treated by Carbon Dioxide Laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;113(11):853-858.
72. Peretti G, Bolzoni A, Parrinello G, et al. Analysis of Recurrences in 322 TIS, T1, or T2 Glottic Carcinomas Treated by Carbon Dioxide Laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;113(11):853-858.
73. Peretti G, Nicolai P, Redaelli De Zinis LO, et al. Endoscopic CO2 laser excision for tis, T1, and T2 glottic carcinomas: cure rate and prognostic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123(1 Pt 1):124-131.
74. Peretti G, Piazza C, Bolzoni A. Endoscopic Treatment for Early Glottic Cancer: Indications and Oncologic Outcome. *Otolaryngol Clin North Am*. 2006;39(1):173-189.
75. Peretti G, Piazza C, Cocco D, et al. Transoral CO2 laser treatment for Tis-T3 glottic cancer: The University of Brescia experience on 595 patients. *Head Neck*. 2009;32(8):977-983.

76. Peretti G, Piazza C, Mora F et al. Reasonable limits for transoral laser microsurgery in laryngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;24(2):135-139.
77. Peretti G, de Zinis LOR, Nicolai P et al. Oncological Results of Endoscopic Resections of Tis and T1 Glottic Carcinomas by Carbon Dioxide Laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(9):820-826.
78. Remacle M, Eckel HE, Antonelli A, et al. Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(4):227-231.
79. Remacle M, Van Haverbeke C, Eckel H, et al. Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2007;264(5):499-504.
80. Roedel RMW, Matthias C, Wolff HA et al. Repeated transoral laser microsurgery for early and advanced recurrence of early glottic cancer after primary laser resection. *Auris Nasus Larynx.* 2010;37(3):340-346.
81. Rucci L, Romagnoli P, Bocciolini C et al. Risk Factors and Prognosis of Anterior Commissure versus Posterior Commissure T1-T2 Glottic Cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112(3):223-229.

82. Rzepakowska A, Sielska-Badurek E, Cruz R et al. Narrow band imaging versus laryngovideostroboscopy in precancerous and malignant vocal fold lesions. *Head Neck*. 2018. doi:10.1002/hed.25047.
83. Rzepakowska A, Sielska-Badurek E, Osuch-Wójcikiewicz E et al. The predictive value of videostroboscopy in the assessment of premalignant lesions and early glottis cancers. *Otolaryngol Pol*. 2017;71(4):14-18.
84. Sánchez Barrueco A, González Galán F, Lora Pablos D, et al. HPV in Larynx Squamous Cell Carcinoma: New Serotypes and Survival Study within 10-Year Follow-up. *Otolaryngol Neck Surg*. 2017;156(4):677-682.
85. Schrijvers ML, van Riel EL, Langendijk JA, et al. Higher laryngeal preservation rate after CO₂ laser surgery compared with radiotherapy in T1a glottic laryngeal carcinoma. *Head Neck*. 2009;31(6):759-764.
86. Shaughnessy JN, Farghaly H, Wilson L, et al. HPV: A factor in organ preservation for locally advanced larynx and hypopharynx cancer? *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2014;35(1):19-24.
87. Shvero J, Koren R, Zohar L, et al. Laser surgery for the treatment of glottic carcinomas. *Am J Otolaryngol*. 2003;24(1):28-33.

88. Sigston E, de Mones E, Babin E, et al. Early-Stage Glottic Cancer. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2006;132(2):147.
89. Sjögren E. Transoral Laser Microsurgery in Early Glottic Lesions. 2017. doi:10.1007/s40136-017-0148-2.
90. Skrzypczak W, Kowalska B. Zmiany w krtani w przebiegu choroby refluksowej Laryngeal changes in course of gastro-esophageal reflux disease. *Ann Acad Med Gedan.* 2011;41:115–123.
91. Smith JC, Johnson JT, Cognetti DM, et al. Quality of Life, Functional Outcome, and Costs of Early Glottic Cancer. *Laryngoscope.* 2003;113(1):68-76.
92. Smith JC, Johnson JT, Myers EN. Management and outcome of early glottic carcinoma. *Otolaryngol Neck Surg.* 2002;126(4):356-364.
93. Spector JG, Sessions DG, Chao KS, et al. Stage I (T1 N0 M0) squamous cell carcinoma of the laryngeal glottis: therapeutic results and voice preservation. *Head Neck.* 1999;21(8):707-717.
94. Staníková L, Kučová H, Walderová R et al. Value of narrow band imaging endoscopy in detection of early laryngeal squamous cell carcinoma. *Klin Onkol.* 2015;28(2):116-120.
95. Staníková L, Šatanková J, Kučová H et al. The role of narrow-band

- imaging (NBI) endoscopy in optical biopsy of vocal cord leukoplakia. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(1):355-359.
96. Steiner W. Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol*. 1993;14(2):116-121.
97. Steiner W, Ambrosch P, Rüdell RMW et al. Impact of Anterior Commissure Involvement on Local Control of Early Glottic Carcinoma Treated by Laser Microresection. *Laryngoscope*. 2004;114(8):1485-1491.
98. Szyfter W, Wierzbicka M, Miętkiewska D et al. Wyniki leczenia wczesnych raków głośni Early glottic cancer – treatment results. *Otolaryngol Pol*. 2008;62(4):426-431.
99. Tae K, Jin BJ, Ji YB, et al. The role of laryngopharyngeal reflux as a risk factor in laryngeal cancer: a preliminary report. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2011;4(2):101-104.
100. Warner L, Chudasama J, Kelly CG, et al. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD002027.
101. Warner L, Lee K, Homer JJ. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T2 glottic squamous cell carcinoma: a systematic

- review of local control outcomes. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(3):629-636.
102. Wierzbicka M, Pastusiak T, Kaczmarek J et al. Postępowanie w stanach przedrakowych krtani – dylematy i znaki zapytania The problems and question marks in precancerous lesions of the larynx. *Otolaryngol Pol*. 2007;61(1):47-51.
103. Wierzbicka M, Winiarski P, Osuch-Wójcikiewicz E. The incidence of laryngeal cancer in Europe with special regard to Poland in last 2 decades. *Otolaryngol Pol*. 2016;70(4):16-21.
104. Wittekindt C, Wuerdemann N, Gattenlöhner S, et al. The role of high-risk human papillomavirus infections in laryngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(11):3837-3842.
105. Wu JH, Luo XY. Application of narrow band imaging in the detection of premalignant and malignant lesions of the larynx]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017;52(12):900-904.
106. Zabrodsky M, Lukes P, Lukesova E et al. The role of narrow band imaging in the detection of recurrent laryngeal and hypopharyngeal cancer after curative radiotherapy. *Biomed Res Int*. 2014;(Article ID 175398):9 pages. doi:10.1155/2014/175398.

107. Zeitels SM. Infrapetiole Exploration of the Supraglottis for Exposure of the Anterior Glottal Commissure. *J Voice*. 1996;12(I):117-122.
108. Zhou J, Zhang D, Yang Y et al. Association between helicobacter pylori infection and carcinoma of the larynx or pharynx. Eisele DW, ed. *Head Neck*. 2016;38(S1):E2291-E2296.

Formatowanie piśmiennictwa wykonano za pomocą programu Mendeley.