

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI



TEZĂ DE DOCTORAT
Rezumat

EVALUAREA CALITĂȚII VIETII LA
PACIENTUL LARINGECTOMIZAT TOTAL

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC,

Prof. Dr. CRISTIAN RADU POPESCU

DOCTORAND,

Dr. ROXANA ELENA IONESCU-SIMA

-BUCUREȘTI-

2019

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ

<u>Capitolul 1: Introducere.....</u>	4
<u>Capitolul 2: Noțiuni de anatomie.....</u>	6
<u>Capitolul 3: Etiologia cancerului de laringe.....</u>	14
<u>Capitolul 4: Epidemiologia cancerului de laringe.....</u>	16
<u>Capitolul 5: Clasificarea cancerului de laringe.....</u>	19
<u>Capitolul 6: Principii oncologice în cancerul de laringe.....</u>	22
<u>Capitolul 7: Principii chirurgicale în cancerul de laringe.....</u>	24

PARTEA SPECIALĂ

<u>Capitolul 8: Obiectivele studiului.....</u>	27
<u>Capitolul 9: Materiale și metodă.....</u>	28
<u>Capitolul 10: Metode de prelucrare statistică.....</u>	30
<u>Capitolul 11: Protocolul de studiu.....</u>	31
<u>Capitolul 12: Rezultate.....</u>	32
<u>Capitolul 13: Concluzii.....</u>	49
<u>Bibliografie</u>	

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1.

INTRODUCERE.

Neoplasmul de laringe continuă să prezinte provocări pentru laringologii din toată lumea, chiar dacă la ora actuală cancerul de laringe beneficiază de tratament oncologic cu scop curativ stabilit în Comisia Oncologică, atât radioterapeutic, cât și chimioterapic, dar mai ales tratament chirurgical. Tratamentul chirurgical presupune tehnici operatorii conservatoare cu prezervarea funcției laringelui sau tehnici operatorii radicale prin care laringele este îndepărtat în limite oncologice.

Cercetările actuale se îndreaptă către stabilirea și înțelegerea mecanismului de producere a cancerului de laringe și de extensie a procesului tumoral, mai ales că tehnicile oncologice de tratare a cancerului de laringe presupun reducerea la minim a infirmității post terapeutice, având în vedere handicapul general al laringectomizatului total. Absența fonației, prezența traheostomei, aspectul fizic general și alienarea socială reprezintă infirmități care pentru pacientul laringectomizat reprezintă multiple aspecte de afectare a statusului psiho-emoțional, a statusului economic, a celui medical și nu în ultimul rând a perspectivei vieții.

În acest sens, din dorința de a oferi pacienților cu cancer de laringe tehnici chirurgicale oncologice radicale sau funcționale am efectuat, în cadrul clinicii ORL Colțea, un studiu retrospectiv de cohort, prin care am încercat să evidențiez particularitățile cancerului de laringe, atât la bărbați cât și la femei.

Punctul de plecare pentru cercetarea mea a fost dorința de a pune pe tapet problema cancerului de laringe din perspective psiho-somatice și oncologice diferite, prin utilizarea tehnicilor modern de tratament multimodal, cu aprecierea corectă a extensiei tumorale și a dispoziției topografice a rețelei limfatice. A fost posibilă identificarea managementului correct, optim fiecărui caz în parte, rezultatele acestei cercetări pornind de la anatomia laringelui, de la principiile oncologice de bază, de la studiile oncologice referitoare la terapiile modern. Am ajuns să sintetizez aspecte de tratament, diagnostic și urmărire a pacienților cu cancer de laringe.

În alegerea tratamentului chirurgical optim am ținut cont de condițiile deja demonstrate ca fiind eficiente în cancerul de laringe, pornind de la prima laringectomie totală efectuată de Bilroth, în 1873. Aceste deziderate pornesc de la o serie de definiții care sunt esențiale pentru înțelegerea noțiunii de cancer și de factorii care stau la baza alegerii tratamentului corespunzător.

Prin tumoră înțelegem să apreciem localizarea, mărimea tumorii, gradul de diferențiere, prezența sau absența metastazelor și stadiul tumoral. Pacientul trebuie să fie evaluat din punct de vedere al sexului, vârstei, factorilor favorizanți, situația socio-profesională, starea de sănătate la diagnostic, statusul psihic, modul de cooperare și modalitatea de dialog cu medical-curant, cât și acordul scris, informat pentru o anumită formă de tratament. Tipul de intervenție chirurgicală este ales după discuția cazului în Comisia Oncologică și reprezintă varianta optimă din punct de vedere statistic care permite pacientului o rată de supraviețuire cât mai bună sau perioadă de evoluție fără prezența bolii cât mai îndelungată.

În eventualitatea în care tipul de tratament acceptat de pacient este cel chirurgical are loc un proces de stabilire a unui plan therapeutic, dar numai după confirmarea histopatologică a tipului de cancer. Numeroase metode terapeutice utilizate în tratarea cancerului de laringe pot fi grupate în două mari categorii, intervențiile totale și intervențiile parțiale. Acestea pot fi realizate în momentul actual atât prin abord transcervical cât și prin abord transoral. Abordul transoral presupune tehnici de chirurgie robotică sau derivate din chirurgia robotică sub forma chirurgiei transorale ultrasonice, cât și prin ablația cu laser CO₂ a laringelui. Selectarea metodei de tratament chirurgicală depinde în mare măsură de dotarea centrului în care este efectuată intervenția chirurgicală și de pregătirea echipei chirurgicale. În cadrul clinicii ORL a Spitalului Clinic Colțea a fost posibilă efectuarea intervențiilor chirurgicale prin abord cervical experiența chirurgilor oncologici de cap și gât din această instituție fiind vastă.

Pacienții bolnavi de cancer de laringe sunt în special vulnerabili din punct de vedere al efectelor pe care le produce patologia tumorală malignă, mai ales că în mare parte provin din medii sociale și economice precare. Acest fapt poate să denote o implicare mai mică în ceea ce privește integrarea socială, motiv pentru care pacienții aflați în această situație trebuie priviți ca necesitând servicii medicale complete, complexe și care să se adreseze tuturor nevoilor pacientului, atât fizice, psihice cât și cele care țin de viața personală.

Fiind o boală care modifică stilul de viață într-un mod fundamental este de așteptat ca pacienții bolnavi de cancer de laringe să experimenteze diferite stări psihologice pornind de la negare, la frică, la anxietate, depresie, inclusiv tendințe suicidale. Tratamentul oncologic complex are efecte variate asupra fiecărui individ în parte însă aceste neajunsuri trebuie interpretate în contextul utilizării acelorași parametri pentru a identifica modalitatea optimă fiecărui pacient de a fi echilibrat psiho-somatic.

CAPITOLUL 2.

ANATOMIA LARINGELUI.

Laringele este considerat în literatura engleză zona "Voice box", ceea ce presupune că laringele stă la originea vocii primare și conform poziționării sale în segmentul cervical anterior stă la originea căilor aeriene inferioare. Laringele este un organ musculo-cartilaginos care se deschide în porțiunea sa superioară la marginea inferioară a hipofaringelui, aceasta fiind partea laringiană a faringelui și se continuă inferior cu traheea, prin această comunicare făcând practic legătura dintre aportul de aer de la nivelul foselor nazale și cavității bucale cu căile respiratorii inferioare. (1)

1. Oragnogeneza

Din punct de vedere al organogenezei întregul aparat respirator, inclusiv laringele, se dezvoltă de la nivelul diverticulului laringo-traheal, acest diverticul fiind parte integrantă a intestinului cranial. La nivelul peretelui ventral diverticulul laringo-traheal prezintă o serie de diviziuni care duc la formarea organelor respiratorii inferioare, începând cu cea de a patra săptămână de dezvoltare. (2,3) Spre deosebire de această origine embriologică mucoasa laringelui este de origine embrioblastică, iar scheletul fibro-cartilaginos, mușchii, vasele și nervii se formează de la nivelul mezoblastului arcurilor branhiale 3 și 4. Există o variantă de dezvoltare a acestora conform lui Sadler de la nivelul arcurilor branhiale 4 și 6 (fig. 1). Aceasta este una dintre controversele care sunt încă nesoluționate referitor la organogeneza laringelui. (4,5) La formarea cartilajelor laringelui apare o proliferare rapidă epiteliului laringian care produce o ocluzie temporară a orificiului acestuia făcându-se prin vaporizare și prin formarea de fiecare parte a câte unui reces denumit ventricular laringian. (6) Acești ventriculi sunt delimitați înspre lateral de apariția ramurilor care vor forma plicile vestibulare și vocale.

2. Conformația externă a laringelui

Laringele, ca organ musculo-fibros ocupă partea centrală a gâtului în porțiunea sa anterioară și este localizat pe linia mediană, fiind un organ impar, simetric. Acest organ este palpat anterior între osul hyoid, care este situat superior și marginea superioară a sternului, care este dispusă inferior. Laringele este localizat deasupra traheei și inferior de bază de limbă de care este legat și căreia îi urmează toate mișcările. (7,8) Limita superioară a laringelui corespunde cu un plan care este situat la marginea

superioară a cartilajului tiroid, iar limita inferioară corespunde unui plan orizontal care este localizat la marginea inferioară a cartilajului cricoid. Laringele este un organ mobil în timpul fonației și respirației, dar mai ales în cursul deglutiției. Unul dintre mecanismele care împiedică pătrunderea alimentelor în căile respiratorii inferioare este ascensionarea laringelui în deglutiție pe baza unor reflexe locale cu aproximativ 2-3 cm. Mobilitatea laringelui este evidențiată și în momentul în care capul este în hiperextensie aceasta fiind poziție chirurgicală pentru chirurgia laringelui când laringele ascensionează pe toată înălțimea unei vertebre permițând astfel accesul către porțiunea caudală a acestuia, cu evidențierea peretelui anterior al traheei. Porțiunea superioară a laringelui localizată la apexul epiglotei corespunde vertebrelor cervicale C4-C6, după Testu sau vertebrelor C3-C6, după Ranga, Papilian, Panaitescu (Fig.2).

Din punct de vedere al poziționării trebuie menționat faptul că laringele la femeie și la copil este mai sus situat, iar în cazul copiilor laringele este considerabil mai ridicat decât la adult. Contrar dezvoltării somatice a organismului dimensiunile laringelui nu depinde de dimensiunile generale ale corpului și de dezvoltarea vocii primare, mai precis de caracteristicile sunetelor primare emise. Vocea primară variază important de la un individ la altul și se poate spune că este unul dintre parametrii care este individual.

3. Mobilitatea și mijloacele de fixare ale laringelui. (10)

Laringele prezintă o libertate mare de mișcare, mișcările fiind variate și putând fi extinse atât în sens vertical, cât și anteroposterior sau lateral. Ceea ce îi permite astfel de mișcări sunt mijloacele de fixare la nivel cervical. Mijloacele de fixare sunt reprezentate de un aparat alcătuit din mușchi și ligament, de formațiuni osoase și viscerale care permit păstrarea poziției laringelui. Poziția laringelui este păstrată datorită continuității sale cu traheea, de conexiunile viscerale pe care le are cu faringele și de aparatul musculo-ligamentar care îl leagă de osul hioid și de torace. Mobilizarea în plan a laringelui este asociată cu deplasarea antero-posterioară. În timpul ridicării sau în timpul coborârii sale aceste mișcări ale laringelui permit îndeplinirea unor funcții fiziologice și sunt consecința unor reflexe locale care sunt reprezentate de contracțiile grupelor musculare aferente fiecărui act în parte.

Ținând cont de faptul că laringele are raport posterior cu coloana vertebrală, superior cu osul hioid și cu mandibula, poziția laringelui variază cu mișcările extremității cefalice, cu masticția, cu deglutiția, cu respirația sau cu vorbirea și cântatul. Laringele ascensionează la coborârea mandibulei și în etapele 2 și 3 ale deglutiției. În plus, laringele ascensionează în expir.

4. Configuratia externa a laringelui

Laringele este un organ care are forma unei piramide triunghiulare cu o bază, un vârf, 3 fețe și 3 margini. Baza acestei piramide este orientată cranial și corespunde bazei de limbă. Inferior piramida se continua la nivelul traheei. Cele trei fețe pe care le prezintă laringele sunt una posterioară și două anterolaterale. Fața posterioară a laringelui reprezintă porțiunea inferioară a peretelui anterior al faringelui, iar pe această porțiune posterioară a laringelui, în regiunea mediană, se inseră musculatura constrictoare a faringelui. Marginea anterioară a laringelui corespunde proeminenței verticale voluminoase dată de cartilajul tiroid, inferior față de acesta situându-se cartilajului cricoid.

5. Structura laringelui

Din punct de vedere structural laringele este alcătuit din scheletul laringelui care este format dintr-o serie de piese cartilaginoase, articulațiile și ligamentele laringelui, care alcătuiesc scheletul fibro-elastic și care unesc între ele diferite cartilaje, mușchii intrinseci și extrinseci, stratul submucos, mucoasa laringiană. (14)

5.1. Cartilajele laringelui (15,16)

Cartilajele laringelui (Fig. 3) se clasifică în trei grupe: cartilaje de susținere, care formează scheletul laringelui, acestea fiind cartilajele tiroid și epiglota, cartilajele funcționale, acestea sunt reprezentate de cele două cartilaje aritenoid, care reglează tensiunea corzilor vocale și care prin mobilitatea lor asigură originea vocii primare în baza vibrațiilor corzilor vocale, nodulii intercalari, care sunt cartilaje diseminate, acestea având un rol accesoriu. Dintre acestea menționăm cartilajele cuneiform, corniculat sesamoide anterioare și sesamoide posterioare. În plus, poate să existe un cartilaj interaritenoidian. Din punct de vedere al procesului de osificare numai cartilajele cricoid, tiroid și aritenoid sunt cartilaje hyaline, acestea putând suferi un proces de osificare. Restul cartilajelor sunt cartilaje elastic, inclusiv procesul vocal al cartilajelor aritenoid.

5.1.1. Cartilajul tiroid

Așa cum își are și originea în limba greacă acesta este ca un scut, fiind cel mai mare cartilaj al laringelui. Cartilajul tiroid este localizat cranial de cartilajul cricoid și are forma unei cărți deschise posterior, formând la acest nivel un unghi diedru. Cartilajul tiroid are o față posterioară și una anterioară, are două margini posterioare, o margine superioară și o margine inferioară. Pe marginea superioară a cartilajului tiroid se găsește incizura tiroidiană superioară la nivelul căreia se inseră membrana tiroidiană. Marginea inferioară a cartilajului tiroid prezintă și ea incizura tiroidiană inferioară, acesta fiind locul de inserție al membranei cricotiroidieni și a mușchiului cricotiroidieni.

Marginea posterioară a cartilajului tiroid este reprezentată de două lame verticale care prezintă superior și inferior câte două coarne.

5.1.2. Cartilajul cricoid

Cartilajul cricoid are forma unui inel cu pecetea posterioară, fiind situat în partea inferioară a laringelui proiectându-se în dreptul vertebrei C6. Se poate palpa cu ușurință, mai ales că între cartilajul cricoid și cartilajul tiroid, se găsește o zonă depresibilă. Orificiul superior al cartilajului cricoid are formă ovală și este dispus în plan oblic dinspre posterior spre anterior și dinspre superior spre inferior. La nivelul pecetei, localizată posterior, se găsește o creastă mediană pe care se inseră musculatura longitudinală a esofagului, formând la acest nivel tendonul crico-esofagiană. Pe fețele laterale ale cartilajului cricoid se găsesc cele două fețe articulare ale cartilajului cricoid cu cartilajele aritenoidice. Cartilajele aritenoidice își găsesc suprafețele articulare poziționate inclusiv la nivelul marginii superioare a lamei cartilajului cricoid. Este practic singura piesă cartilaginoasă de la nivelul laringelui care formează un inel complet al cărei aeriene.

5.1.3. Cartilajele aritenoidice

Cartilajele aritenoidice presupun o formă ascuțită, acestea fiind în număr de două și fiind situate în echilibru instabil pe partea postero-superioară a cartilajului cricoid cu care se articulează. Acestea sunt asemănătoare unor lame triunghiulare subțiri în porțiunea superioară și groase în porțiunea inferioară, astfel încât prezintă o bază, un vârf, 3 fețe și 3 margini. Marginea medială a acestora se alungește inferior și formează procesul vocal sau apofiza vocală, iar marginea posterioară este îngroșată și formează procesul muscular sau apofiza musculară. Procesul vocal și procesul muscular sunt locul de inserție al musculaturii vocale, respectiv mușchilor crico-aritenoidian lateral și crico-aritenoidian posterior.

5.1.4. Epiglota

Epiglota este cel de al treilea cartilaj de susținere al laringelui și este un cartilaj impar localizat în poziție mediană la nivelul superior al laringelui. Epiglota acționează ca o supapă care acoperă aditusul laringian în momentul deglutiției, atunci când laringele atenționează și ea punct fix la nivelul bazei de limbă. Cartilajul epiglotic are două fețe, un anterioară, una dorsală și două margini. Fața faringiană a epiglotei sau ventrală este acoperită de epiteliu digestiv, pe când fața dorsală sau laringiană este acoperită de epiteliu respirator. De la nivelul epiglotei către limbă se formează trei replici glosio-epiglotice, una mediană și două laterale. Între aceste replici se formează valeculele laringiene.

5.1.5. Alte cartilaje ale laringelui

În structura laringelui există cartilaje corniculata sau ale lui Santorini care își au baza pe cartilajele aritenoidice, fiind unite de acestea prin travee fibroase. Cartilajele cuneiforme ale lui Morgani se găsesc situate în grosimea replicilor ari-epiglotice. În afară de acestea în Nomina anatomica și, deci, inconstante pot să se mai întâlnească cartilajele sesamoide anterioare, sesamoide posterioare, cartilajul inter-aritenoidian și cartilajele triticate, care sunt localizate la nivelul marginii laterale a membranei tirohioidiene.

5.2. Articulațiile și ligamentele laringelui.

Cartilajele laringelui nu sunt independente din punct de vedere al structurii și sunt articulate între ele sau sunt articulate la distanță prin ligamente care formează componenta fibro-elastică a scheletului laringian.

5.2.1. Articulația crico-aritenoidiană. (17-19)

Articulația crico-tiroidiană se întâlnește inclusiv la reptilele mari, la păsări și la mamiferele mari. Această articulație este foarte bine dezvoltată din punct de vedere structural și funcțional.

5.2.2. Articulația crico-tiroidiană

Articulația crico-tiroidiană (Fig. 5) este o articulație sinovială, ceea ce presupune o articulație diartrodială unind de fiecare parte cornul inferior al cartilajului tiroid cu fața laterală a cartilajului cricoid.

5.2.3. Membrana fibro-elastica a laringelui este alcătuită din schelet fibro-elastic și formează două conuri trunchiate, opuse despărțite de o zonă vestibulară. Cele două zone sunt membrana cvadrangulată și conul elastic. Această membrană fibro-elastică a laringelui este localizată profund de mucoasă și datorită structurii sale elastice pe un schelet fibros, cât și datorită formei sale de două pâlnii orientate la vârf joacă un rol important ca o cavitate de rezonanță pentru fonație. Astfel, vocea primară generată la nivelul glotei este supusă adăugării și substrației de armonici în această cavitate de rezonanță.

5.2.4. Membrana cvadrangulată este o structură care reprezintă partea superioară a membranei fibro-elastice, fiind cunoscută și sub denumirea de con vestibular sau membrana patrulateră. Segmentul superior al membranei fibro-elastice a laringelui se proiectează în zona vestibulului laringian. La acest nivel cele două membrane patrulatere dreaptă și stângă se unesc și formează întreaga structură. Membranele patrulatere își au originea la nivelul plicilor ari-epiglotice, acestea apropiându-se în porțiunea inferioară, de aici și forma de con cu baza orientată către superior. Vârful membranelor cvadrangulare unite este alungit anteroposterior și sunt îngroșate sub forma ligamentelor vestibulare.

5.3. Musculatura laringelui

Musculatura laringelui presupune existența a două grupe musculare ,una dintre ele inserată cu ambele extremități la nivelul laringelui, sub forma mușchilor intrinseci, cea de a doua cu o extremitate inserată pe laringe și cealaltă extremitate fiind ancorată la organele vecine ,aceștia fiind mușchii extrinseci (Fig. 6).

5.3.1. Musculatura extrinsecă

Musculatura extrinsecă presupune fixarea uneia dintre extremități la nivelul laringelui, cealaltă extremitate fiind fixată la structurile învecinate, astfel încât această grupă musculară modifică spațiile și unghiurile dintre cartilajele laringelui, de asemenea, modificând și distribuția musculaturii intrinseci în situații de repaos. Musculatura extrinsecă asigură mobilizarea laringelui și mobilitatea acestuia în funcție de structurile învecinate. În plus față de acest, intervin în mecanismul deglutiției. (20,21) Deplasarea cranio-caudală a laringelui este facilitată de musculatura extrinsecă cu modificarea tonalității vocii vorbite și cântate, astfel încât la deplasarea cranială a laringelui vocea fiind ascuțită sau înaltă, iar la deplasarea caudală vocea având o tonalitate gravă.

Laringele este ancorat la bază de craniu prin intermediul osului hioid și a musculaturii care se inseră la acest nivel, prin mușchiul stilo-hioidian și pânțelele posterior al mușchiului digastric, iar de structura mandibulei este ancorat de mușchii milo-hioidian, pânțelele anterior al mușchiului digastric și genioghioidian. Acest ansamblu de musculatură facilitează ascensionarea laringelui în timpul deglutiției cu condiția ca laringele să ia punct fix la nivelul mandibulei care trebuie să fie fixă la nivelul sternului și claviculei, unde laringele este ancorat prin mușchii sterno-tiroidian și sterno-hioidian. Inervația musculaturii extrinseci a laringelui este asigurată de ramuri ale nervului vag și ramuri din ansa cervicală.

5.3.2. Musculatura intrinsecă

Musculatura intrinsecă a laringelui este reprezentată de un grup de mușchi cu acțiuni diferite care au ambele extremități ancorate la nivelul laringelui. Astfel, se întâlnesc mușchii constrictori ai glotei, mușchii dilatatori ai glotei și mușchii tensori ai corzilor vocale. (20,21) Mușchii constrictori ai glotei sau adductori sunt reprezentați de mușchii tiro-aritenoidian lateral, aritenoidieni, tiro-aritenoidian și ari-epiglotic. Acești mușchi, prin funcția lor, asigură în același timp închiderea glotei și apropierea corzilor vocale în fonație. Prin contracția musculaturii aritenoidiene se asigură închiderea glotei în regiunea posterioară, iar prin contracția musculaturii crico-aritenoidiană laterală se asigură închiderea glotei în porțiunea anterioară. Efectele acestor

grupe musculare sunt completate de acțiunea concomitentă, sinergică și conjugată a mușchiului tiro-aritenoidian. În cazul în care o persoană inspiră un aer care este necorespunzător, fiind bogat în gaze toxice, această musculatură produce constricția instantanee, de durată și susținută a glotei, astfel încât este împiedicată pătrunderea gazelor toxice la nivelul arborelui respirator inferior. Există posibilitatea apariției unei paralizii parțiale a mușchilor adductori cu rămânerea corzilor vocale în poziție paramediană. În acest caz pacientul poate să respire însă este disfonic.

Musculatura care asigură dilatarea glotei sau musculatura abductoare a corzilor vocale este reprezentată de un grup de mușchi crico-aritenoidieni posteriori. Acțiunea acestor mușchi realizează în același timp deschiderea glotei și lateralizarea corzilor vocale, astfel încât este posibilă respirația. Aceste condiții sunt îndeplinite numai dacă musculatura constrictoare a glotei este relaxată. Paralizia concomitentă a celor doi mușchi dilatatori a glotei permite mușchilor adductori să aibă un tonus corespunzător, astfel încât glota apare închisă, iar pasajul aerului este practic imposibil. Apare respirație zgomotoasă prin vibrarea corzilor vocale și senzația de sufocare.

6. Configurația internă a laringelui.

Cavitatea laringelui este diferită din punct de vedere morfologic de exteriorul acestuia, interiorul neavând aspectul de piramidă triunghiulară și putând fi comparat cu o clepsidră. În regiunea mai îngustă a cavității laringelui sunt prezente benzile vestibulare și benzile vocale. Arhitectura internă a laringelui este organizată în funcție de etajul glotic în trei etaje, glotic supraglotic și subglotic.

7. Vascularizația laringelui

7.1. Arterele

Vascularizația arterială a laringelui este asigurată de trei surse arteriale date de artere laringiene. Acestea sunt superioară, inferioară și ramul crico-tiroidian. (24) Artera laringiană superioară este ramură din artera tiroidiană superioară care este ramură din carotida externă, iar artera tiroidiană inferioară care dă naștere arterei laringiene inferioare și este ramură din artera subclavie.

7.2. Venele laringelui

Întoarcerea venoasă de la nivelul laringelui este asigurată de venele laringiene superioare și cele inferioare. Traseul parcurs de ramurile venoase este același cu al arterelor. (24,25) Vena laringiană superioară se varsă în vena jugulară internă, fie direct, fie prin intermediul venei tiroidiene superioare. Vena tiroidiană superioară poate să fie parte constitutivă a trunchiului venos tiro-lingo-facial. Vena laringiană superioară drenează sângele venos de la nivelul întregii structuri

a laringelui. Vena laringiană inferioară, mai slab reprezentată decât cea superioară, drenează sângele venos la nivelul venei brahio-cefalice.

7.3.Limfaticele laringelui

Rețeaua limfatică de drenaj a laringelui a fost descrisă încă din 1939 în urma unui studiu prin care traseele canalelor limfatice au fost evidențiate cu soluții colorate. Rețeaua de origine limfatică a laringelui se află la nivelul plexurilor limfatice profund și superficial de la nivelul mucoasei și submucoasei. Între cele două plexuri limfatice există conexiuni verticale la toate cele trei etaje ale laringelui. Această rețea de origine se găsește pe toată suprafața internă a organului cu distribuție inegală.

CAPITOLUL 3.

ETIOLOGIA CANCERULUI DE LARINGE.

Ceea ce s-a întâmplat în medicina modernă în ultimii 20 de ani din punct de vedere al biologiei moleculare a permis relevarea unei imagini de ansamblu a mecanismului de apariție a ceea ce se numește proces cancerigen, pornind de la conceptul interdependenței țesuturilor pentru buna funcționare a întregului organism, iar boala neoplazică malignă a fost demonstrată ca fiind o anomalie a celulelor canceroase care nu se supun legilor normale de funcționare ale comportamentului celular. (26)

Teoriile actualmente acceptate presupun că prezența cancerului este rezultatul unui proces de evoluție, etapele apariției procesului cancerigeni fiind multiple și înseriate. Fiecare etapă la rândul ei este influențată de alți factori. (27,28) Dintre acești factori care participă la procesul de carcinogeneză sunt unii care țin de constituția genetică a individului, acești factori fiind denumiți factori intrinseci, iar pe de altă parte există factori extrinseci care presupun interacțiunea cu mediul înconjurător în care individul trăiește. Ceea ce este important de menționat este faptul că o asemenea împărțire a apărut din cauza limitărilor de a înțelege întreg procesul carcinogenezei.

Apariția cancerului trebuie privită din perspectiva asocierii factorilor multipli și nu ca o relație de tip cauză-efect înlănțuită. (29) Cauza unui fenomen presupune ca aceasta să fie o condiție necesară și suficientă în timp pentru a determina acel fenomen de a se produce. Mecanismele complexe care sunt implicate în carcinogeneză sunt interdependente și nu pot fi interpretate atât de simplist. Este de așteptat să existe o incidență de bază a cancerului în populația generală indiferent de mediul la care este expus un individ și asta din perspectiva proceselor de replicare și reparare ale ADN-ului care sunt parțial eficiente. Din această perspectivă se poate preconiza faptul că orice individ este predispus la a dezvolta un tip de cancer în eventualitatea în care speranța de viață ar fi suficient de mare, fie ca a fost expus, fie că nu a fost expus la factori extrinseci, factori ce pot favoriza apariția mai rapidă a cancerului. (30)

Pornim de la posibilitatea de a influența modificarea terenului genetic prin studii de bioetică, însă în momentul actual necesitatea înțelegerii mecanismelor de apariție a procesului

neoplazic ne constrânge la a pune pe prim plan factori extrinseci care intervin în carcinogeneză în așa fel încât riscul de apariție al cancerului să fie redus pe cât posibil.

S-a demonstrat relația pe care o au factori extrinseci cu procesul de carcinogeneză. În urma studiilor efectuate în cohorte mari de bărbați și femei s-a ajuns la concluzia că incidența cancerului de laringe este de 8 ori mai mare la bărbat, după unii autori, sau la un nivel actual cu un raport de 4:1 bărbat:femeie. (27) Există o explicație pentru motivul pentru care bărbații sunt mai expuși la a dezvolta un proces malign și anume natura meseriilor practicate în virtutea prezenței factorilor extrinseci, de tipul industriilor grele, precum și fumatul mai întâlnit în rândul bărbaților decât în rândul femeilor.

Incidența cancerului laringian este în creștere odată cu înaintarea în vârstă, vârful acestei incidențe atingându-se în decada a șaptea de viață. (31) Cu toate că există cazuri de cancer de laringe mult sub vârsta de 45 de ani a fost demonstrat faptul că factorii extrinseci implicați în procesul de carcinogeneză laringiană sunt multipli, sunt variați și sunt în interconexiune. Un studiu efectuat în Danemarca între anii 1980 și 1982 a selecționat un grup de categorii sociale expuși la anumiți factori de mediu și s-a constatat faptul că muncitorii în industria metalurgiei și a construcțiilor au un risc de 17 până la 32 de ori mai mare de a dezvolta cancer de laringe. (31-33)

CAPITOLUL 4.

EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI DE LARINGE.

Cancerul de laringe este, după cancerul pulmonar, a doua neoplazie malignă a căilor respiratorii. De-a lungul timpului incidența cancerului de laringe a crescut la nivel global, această creștere fiind legată de majoritatea autorilor de consumul crescut de alcool și tutun. În plus față de acestea se asociază expunerea la noxe profesionale. (32-55)

Cel mai bun prognostic de boală îl prezintă cancerele glotice, considerabil mai bun decât cele supraglotice sau subglotice, la care rata de supraviețuire este comparabilă cu cea din cancerul de faringe. Supraviețuirea este similară în rândul bărbaților și femeilor conform unui studiu întreprins de Robbins și co.. Țările în curs de dezvoltare, spre deosebire de cele dezvoltate, prezintă o rată de supraviețuire mai mică în cazul cancerului de laringe fapt care este direct proporțional cu calitatea serviciilor medicale, cu gradul de instruire al populației generale, ceea ce se concretizează în timp îndelungat până la prezentarea la specialist a pacienților și imposibilitatea unui tratament oncologic complex.

Studiile epidemiologice pentru cancerul de laringe susțin ca factor principal și într-o legătură de cauzalitate proporțională consumul de alcool și tutun, cât și asocierea acestora. Există și alți factori de risc care pot fi incriminați în etiologia cancerului de laringe. Dintre factorii de risc cei mai importanți sunt tutunul, consumul de alcool, infecțiile virale (HPV, HIV, HSV), expunerea profesională la noxe, radiațiile, dieta, factorii genetici și alții. (38,39)

Tutunul și consumul de alcool

Încă din anii 70 au fost întreprinse studii care să arate o cauzalitate directă între consumul de tutun și alcool la nivelul Franței, Marii Britanii și Australiei. A fost efectuat un studiu de cohortă pe populația din sudul Europei care a arătat că aproximativ 90% din cazurile de cancer de laringe studiate ar fi putut fi prevenite dacă ar fi fost evitat consumul de alcool și fumatul. Polesel și co., în anul 2008, au întreprins studii care au arătat legătura directă între cantitatea de alcool consumat și de tutun cu cancerul de laringe, astfel încât au putut să arate o cauzalitate proporțională între acestea două. (40-42) La cinci ani de la încetarea consumului de alcool și de tutun riscul de apariție al cancerului de laringe este similar cu cel al nefumătorilor. După 10 ani riscul global asociat fumatului este, conform lui Weider și co., de 13,2.

Riscul individual de a dezvolta cancer de laringe în urma consumului de tutun este mai mare decât riscul individual în ceea ce privește consumul de alcool însă asocierea celor doi factori

crește exponențial riscul de apariție a neoplaziilor malignă laringiene, conform lui Flanders și Rothman. În majoritatea studiilor care au apreciat riscul global asociat consumului de alcool acesta este de aproximativ de 2 ori mai mare decât la cei care nu consumă alcool. A fost efectuată o meta-analiză privind datele înregistrate în Registrul Internațional de Cancere ale Capului și Gâtului asupra impactului consumului de alcool la nefumători, a fumatului la nebăutori și riscul de apariție a neoplaziilor maligne la nivelul capului și gâtului. Rezultatele au fost că riscul de dezvoltare a unei neoplazii maligne la nivelul laringelui se asociază semnificativ statistic cu fumatul la nebăutori, fără să existe diferențe semnificative în raport cu alți factori cum ar fi vârsta, rasa sau nivelul de educație. (40)

Expunerea ocupațională la noxe

Există arii ocupaționale, meserii pentru care există o expunere crescută la anumiți carcinogeni cum ar fi hidrocarburile aromatice saturate policiclice, pulberile de ciment, praful de metal, siliciul, lacurile și azbestul. Acestea înregistrează, din punct de vedere statistic, o incidență mai mare a cancerului de laringe. Expunerea la azbest a fost considerată factor de risc pentru apariția cancerului de laringe încă din anii 1970, mai ales că în confecționarea filtrelor țigaretelor au fost incluse fibre de azbest, ceea ce a dus la o creștere a incidenței cancerului de laringe în acea perioadă. (43,44)

Dieta

Un surplus de radicali liberi și factori oxidanți prezenți la nivelul organismului presupune modificarea proceselor metabolice cu o posibilă alterare a structurii celulare, inclusiv la nivelul ADN-ului. Astfel, o dietă dezechilibrată cu un aport insuficient de vitamine, a fost pusă de către Societatea Americană de Cancer în legătură cu apariția cancerului de laringe. Astfel, este recomandat un regim alimentar echilibrat bazat pe fructe și legume, pe antioxidanți și fibre care să includă carne neprocesată și puțin bogată în conservanți alimentari. (45-47)

Virusurile

HPV

A fost stabilită legătura dintre carcinomul scuamos de laringe și implicarea virusului HPV în urma diferitelor studii clinice efectuate asupra tulpinilor 16, 18, 33. Au fost relatate rate crescute ale procesului carcinogenic, inclusiv leucoplazie la nivelul laringelui, după expunere acestuia la diferite tulpini oncogene de HPV, însă infecția HPV este mult mai frecvent întâlnită în cancerele de oro și hipofaringe.

Refluxul gastro-esofagian

A existat o cercetare asiduă în ultimele decenii a relației de cauzalitate dintre refluxul gastroesofagian ca factor carcinogenic și dezvoltarea cancerului de laringe asociat sau nu cu fumatul și consumul de alcool. Au fost efectuate două serii de studii în Europa care au confirmat la nivelul anului 2002 că refluxul gastroesofagian este frecvent întâlnit la pacienții cu cancer de laringe. (45,46)

Agregarea familială și factorii genetici

Există un risc cunoscut de apariție a cancerului de cap și gât la rude de gradul întâi din descendenții care au prezentat un astfel de fenomen carcinogenic. Rata de apariție este de 3,65% într-un studiu efectuat în anul 1995. (51) S-a constatat că o rată de 8,6% este prezentă în cazul fraților bolnavi, riscul de a dezvolta cancer de cap și gât fiind cu atât mai mare cu cât rude apropiate de gradul întâi au avut dezvoltate în antecedente tumori multiple.

Tumori multiple

Ideea de tumori multiple îi aparține lui Bilroth care a avansat această ipoteză în urmă cu mai bine de un secol în sensul în care un pacient diagnosticat și tratat pentru cancer ar putea dezvolta pe parcursul vieții o a doua neoplazie malignă. Acest concept a devenit palpabil în ultima jumătate de secol, mai ales că persistă caracteristici comune pentru definirea celei de a doua prin aspecte histologice diferite, locuri de origine, modele diferite de metastazare, ambele tumori au caracter malign. (53) Incidența crește cu cât numărul de țigarete consumat este mai mare.

CAPITOLUL 5.

CLASIFICAREA CANCERULUI DE LARINGE.

Pentru stadializarea cancerului de laringe s-a utilizat clasificarea TNM. Dintre acestea, criteriile clinice pentru a încadra leziunea într-o anumită clasificare T depinde de extensia endolaringiană a formațiunii tumorale. (afectarea mobilității corzilor vocale, atingerea sinusurilor piriforme).

1. Clasificarea TNM a Uniunii Internaționale pentru Controlul Cancerului (UICC- Union for International Cancer Control) a cancerului de laringe, AJCC (American Joint Committee on Cancer- editia 7, 2010) și NCCN(National Comprehensive Cancer Network- versiunea 2.2015): (56)

Se face pe baza a trei variabile:

T = tumora primară (prezența, limite, grad de invazie);

N = adenopatie regională;

M = metastaze la distanță

Tumora primară (T)

Tx: tumora primară nu poate fi evaluată;

T0: fără semne de tumoră primară;

Tis: carcinom in situ;

Tumorile primare evidențiate clinic sunt clasificate în funcție de gradul invaziei, în patru stadii de la T₁ la T₄.

a) ***Tumoră supraglotică:***

T1: tumoră limitată la un subsediu al supraglotei, cu mobilitate normală a corzilor vocale;

T2: tumora invadează mucoasa la mai mult decât un subsediu* adiacent al regiunilor glotică/supraglotică sau în afara regiunii supraglotice (de ex: mucoasa bazei limbii, valecula, peretele medial al sinusului piriform), fără fixarea laringelui;

T3: tumora limitată la laringe cu fixarea corzii vocale și/sau invadarea oricăreia dintre următoarele: aria retrocricoidienă, spațiul preepiglotic, spațiul paraglotic și/sau fața medială a lamei cartilajului criroid;

T4a: Boală locală moderat avansată: tumora invadează prin cartilajul tiroid și/sau se extinde în țesuturile de sub laringe(de exemplu traheea, țesuturile moi ale gâtului incluzând mușchiul extrinsec profund al limbii, mușchii intrinseci, tiroida sau esofagul);

T4b: Boală locală foarte avansată: tumora invadează spațiul prevertebral, îmbracă artera carotidă sau invadează structurile mediastinale .

b) ***Tumoră glotică:***

T1: tumoră limitată la una sau ambele corzi vocale (eventual cu prinderea comisurii anterioare sau posterioare), cu mobilitate normală;

T1a: tumora limitată la o coardă vocală;

T1b: tumora cuprinde ambele corzi vocale;

T2: tumora se extinde supraglotic și/sau subglotic, și/sau afectarea mobilității corzii vocale;

T3: tumora limitată la laringe, cu fixarea corzii vocale și/sau invazia spațiului paraglotic și/sau fața medială a lamei cartilajului criroid;

T4a: Boală locală moderat avansată: tumora invadează prin cartilajul tiroid și/sau se extinde în țesuturile de sub laringe(de exemplu traheea, țesuturile moi ale gâtului incluzând mușchiul extrinsec profund al limbii, mușchii intrinseci, tiroida sau esofagul);

T4b: Boală locală foarte avansată: tumora invadează spațiul prevertebral, îmbracă artera carotidă sau invadează structurile mediastinale .

c) *Tumora subglotică:*

T1: tumora limitată la spațiul subglotic;

T2: tumora se extinde la coarda(corzile) vocale cu mobilitate normală sau afectată;

T3: tumora limitată la laringe cu fixarea corzilor vocale;

T4a: Boală locală moderat avansată: tumora invadează prin cartilajul tiroid și/sau se extinde în țesuturile de sub laringe(de exemplu traheea, țesuturile moi ale gâtului incluzând mușchiul extrinsec profund al limbii, mușchii intrinseci, tiroida sau esofagul);

T4b: Boală locală foarte avansată: tumora invadează spațiul prevertebral, îmbracă artera carotidă sau invadează structurile mediastinale .

2. Clasificarea T/pT a cancerului laringian (supraglotic, glotic și subglotic)

(Marburg, Gieben 1993). (57)

Există un supliment adus la clasificarea TNM și UICC numit clasificarea T/pT și a fost propusă de profesorul Hermanek, fiind acceptată în 1993. Trebuie menționat faptul că nu există o clasificare pMx și pMo.

3. Stadializarea carcinomului de laringe după ultimele recomandări NCCN (National Comprehensive Cancer Network) versiunea 2.2018, ale AJCC (American Joint Committee on Cancer), ediția 7 și ale UICC (International Union Against Cancer): (58,59)

Pentru prima dată a fost propusă o clasificare a cancerelor de laringe în 1944, de către Pierre Denoix, această clasificare fiind revizuită în mai multe etape, astfel încât au fost introduse mai multe informații obținute prin metodele de evaluare imagistică și pe baza cărora a putut fi întocmit un protocol terapeutic optim. Totuși, a fost utilizată clasificarea TNM pentru a codifica un limbaj comun oncologic și chirurgical care să permită inclusiv studierea comparativă a datelor provenite din diverse studii clinice. Sistemul TNM este un sistem static care depinde exclusiv de interpretarea chirurgului oncolog, motiv pentru care subiectivismul a condus la discrepante majore între datele oferite de diferite centre de chirurgie oncologică. Unele dintre aceste evaluări sunt de ordin iatrogen, iar altele sunt dependente de modalitatea de cuantificare a datelor obținute

CAPITOLUL 6.

PRINCIPII ONCOLOGICE ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI DE LARINGE.

În mod cert strategia terapeutică pentru un anumit pacient cu cancer de laringe este stabilită în cadrul unei echipe medicale din care face obligatoriu parte chirurgul oncolog de cap și gât. (60,61) Echipa medicală trebuie să cuprindă atât oncolog medical, radioterapeut, anatomopatolog, nutritionist, cât și specialist în consiliere psihologică. Chirurgul de cap și gât care abordează domeniul oncologiei trebuie să fie în primul rând oncolog, în adevăratul sens al cuvântului, abordarea bolnavului fiind în cadrul unei gândiri medicale integrate care să presupună accesul la studii recente, care să definească din punct de vedere statistic opțiunile terapeutice, iar abordarea bolnavului în cadrul acestei noi gândiri medicale trebuie făcută neapărat într-o echipă multidisciplinară. (62-90)

Chirurgia este în multe situații tratamentul primar în cancerul de cap și gât, scopul acestuia fiind eradicarea bolii. (63) Chirurgia capului și gâtului, din punct de vedere oncologic este parte integrantă a planului terapeutic multimodal stabilit în cadrul Comisiei Oncologice. Chirurgia este considerată tratament princeps în cazurile etichetate ca fiind incurabile din punct de vedere al celorlalte metode terapeutice oncologice pentru cancerul de cap și gât. (64,65)

Din punct de vedere al criteriilor de efectuare a unei biopsii Organizația Mondială a Sănătății a stabilit un set de reguli care trebuie să fie aplicate în orice moment al efectuării unei astfel de biopsii. Țesutul de recoltat trebuie să fie reprezentativ pentru toată leziunea. Aici trebuie menționat faptul că o leziune malignă poate să prezinte mai multe centre de evoluție a aceluiași proces neoplazic malign, motiv pentru care biopsia trebuie să fie reprezentativă vis-a-vis de leziunea pe care o prezintă pacientul.

Trebuie să fie evitate zonele hemoragice, necrotice sau suprainfectate care duc în majoritatea cazurilor la rezultate fals negative sau dubitative, ceea ce duce la pierdere de timp prețios pentru aflarea diagnosticului pacientului. Biopsiile trebuie repetate, în anumite cazuri, existând noțiunea de biopsii seriate, putându-se ajunge până la câteva zeci de biopsii pentru a stabili diagnosticul, ceea ce este dramatic pentru evoluția cazului. Specimenul de biopsie trebuie să conțină atât țesutul morlal, cât și țesut sănătos, cel mai bine, prelevarea acestui specimen de biopsie se face de la nivelul interfeței țesut bolnav țesut sănătos.

Chirurgia de rezecție trebuie să fie aplicată ca urmare a deciziei terapeutice, decizie luată în urma analizei fiecărui caz în parte și se confruntă cu trei probleme. Fiecare stadiu de boală corespunde unui anumit tip de intervenție chirurgicală care asigură cea mai bună evoluție din punct de vedere statistic a pacientului, în sensul supraviețuirii fără semne de boală. Trebuie să țină cont de opțiunile terapeutice și trebuie să asigure o calitate a vieții optimă pentru pacientul neoplazic. Bolnavii sunt considerați vindecați exclusiv prin tehnici de rezecție tumorală și/sau asociată tratamentelor adjuvante, radioterapie, chimioterapie. Experiența chirurgului și a echipei oncologice chirurgicale trebuie să vină în evaluarea tipului de intervenție prin care se pot obține rezultate optime în sensul limitelor de siguranță, viața pacientului nefiind amenințată de gesturi chirurgicale inoportune. (66-68)

În cancerul de laringe există operații extinse, tumora trebuind extirpată în țesut sănătos, iar marginile de siguranță sunt cele care definesc prognosticul și evoluția ulterioară a pacientului. Acesta este un principiu de la care chirurgul oncolog de cap și gât nu trebuie să se abată, indiferent dacă există posibilitatea apariției unor sechele postoperatorii din punct de vedere functional. Cu toate acestea pacientul trebuie să fie informat de această eventualitate și trebuie să își dea acordul scris. În acest sens există studii care definesc ceea ce înseamnă margine de siguranță pentru fiecare organ în parte, iar la nivelul laringelui în funcție de topografia leziunii există margini de siguranță variate. Marginea de siguranță este evaluată de către chirurgul oncolog intraoperator, atât prin palpare, cât și prin vâz. Noile tehnici de substrație digitală, de aplicare de filtre digitale cromatice permit chirurgului oncolog să aprecieze rețeaua vasculară peri-tumorală, astfel încât să poată evalua mai precis limita de rezecție care trebuie să fie abordată în momentul.

Chirurgia reconstructivă trebuie să țină cont și de faptul că pacientul poate să fi suferit un tratament de radioterapie înainte de intervenția chirurgicală, ceea ce presupune o viabilitate scăzută a țesuturilor din care poate fi efectuată reconstrucția, ceea ce trebuie să fie dezbătut în cadrul echipei multidisciplinare chirurgicale oncologice, trebuie să fie luată decizia de a efectua o anumită tehnică chirurgicală, aceasta trebuind să fie respectată cu strictețe. Totul pornește de la diagnosticul corect, de la stadializarea corectă și de la evaluarea optimă a extensiei tumorale, astfel încât rezultatul să fie cel scontat.

CAPITOLUL 7.

PRINCIPII CHIRURGICALE ÎN CANCERUL DE LARINGE.

Tratamentul chirurgical în cancerul de laringe comportă implicarea echipe oncologice chirurgicale care este alcătuită din chirurg oncolog cervico-facială și care se confruntă cu mai multe probleme. (93) În momentul în care decizia chirurgicală a fost luată pentru un anumit pacient cu neoplasm malign de laringe este important de a stabili stadiul bolii pentru care există un anumit tip de intervenție chirurgicală optimă ce asigură cea mai ridicată rată de supraviețuire din punct de vedere statistic și asigură cea mai bună calitate a vieții. În contextul dat vindecarea bolnavilor este principiul de bază care este urmărit. Este considerat ca fiind vindecat un bolnav care trece printr-o rezecție tumorală radicală cu scopul oncologic radical și care asociază tratamente adjuvante.

Tipul de intervenție chirurgicală oncologică trebuie ales în funcție de tipul de cancer, de localizare și de extensie acestuia, dar și de experiența chirurgului, astfel încât să fie asigurate limite de siguranță precise, iar viața pacientului să nu fie amenințată de gesturi inadecvate. În cancerul de laringe există o varietate largă de intervenții chirurgicale care sunt din categoria chirurgie extensive, fiind necesare extirparea țesutului tumoral în țesut sănătos, iar marginile de siguranță sunt definitorii pentru prognosticul bolii.

Principiul oncologic chirurgical de bază în această chirurgie oncologica este acela că extirparea tumorii trebuie făcută cu limită de siguranță, sechelele postoperatorii fiind în plan secundar. Bineînțeles, pacientul trebuie să fie informat despre ceea ce reprezintă sechele postoperatorii și ce reprezintă pentru acesta calitatea vieții post-tratament chirurgical. (94)

Stabilirea extensiei rezecție pentru asigurarea marginilor de siguranță tumorală se face de către chirurgul oncolog cervico-facial intraoperator prin apreciere tactilă și prin evaluarea modificărilor tisulare prin control vizual direct. Trebuie ținut cont de faptul că pentru fiecare regiune a laringelui există o limită de siguranță în care să se facă rezecția oncologică, depășirea acestei limite neaducând automat un beneficiu în ceea ce reprezintă supraviețuirea pe termen lung. (95,96)

Marginile de siguranță pot fi apreciate atât statistic, dar și extemporaneu, prin biopsii seriate de la nivelul marginilor de siguranță, în colaborare cu Departamentul de Anatomie Patologică. Cancerul laringian trebuie considerat ca fiind localizat loco-regional în sensul în care, în majoritatea cazurilor tumorilor extensive este asociată o metastazare limfatică la acest nivel, acesta fiind motivul pentru care rezecție radicală a tumorii trebuie făcută în bloc și trebuie îndepărtați ganglionii limfatici din ariile ganglionare de drenaj specific, în același moment operator. (97)

Tipurile de evidare ganglionară existente sunt fie funcționale, fie radicale, fie radical modificate. Tipul de evidare ganglionară este ales în funcție de extensia bolii, de stațiile ganglionare implicate în procesul neoplazic. Actualmente, atitudinea chirurgicală este de a efectua evidarea ganglionară radicală atunci când aceasta se impune, însă acest demers chirurgical se face în baza unei cunoașteri perfecte a anatomiei regionale de către chirurgul oncolog, în baza extensiei tumorale și aprecierea potențialelor stații limfatice cervicale incluse în procesul neoplazic.

Reabilitarea vocală

Unul dintre cele mai mari inconveniente în urma laringectomie totală este absența vocii cu imposibilitatea comunicării verbale de către pacient cu mediul înconjurător. Astfel, conservarea vocii reprezintă unul dintre criteriile care au condus la dezvoltarea de tehnici chirurgicale care să încerce conservarea acestei funcții a laringelui. Au fost imaginate tehnici chirurgicale de tipul laringectomie parțiale sau de tipul laringectomiilor reconstructive.

Mai mulți chirurghi au imaginat tehnici chirurgicale prin care să realizeze o fistulă faringo-traheală, astfel încât aerul provenit din rezervorul pulmonar să pătrundă în faringe unde urmează să creeze vibrații la nivelul țesuturilor moi de la acest nivel. Atât Assai, cât și Staffieri au propus tehnici chirurgicale care să fie utilizate în reconstrucția primară a regiunii anatomice asupra căreia s-a intervenit chirurgical, cu redarea consecutivă a unei voci parțiale.

În ultimii 40 de ani au fost imaginate proteze fonatorii ca modalitate de reabilitare primară sau secundară, pionierul în acest domeniu fiind Blom-Singer. De-a lungul timpului au apărut pe piață medicală mai multe tipuri de proteze fonatorii.

Reabilitarea vocală primară se face în același timp chirurgical cu îndepărtarea laringelui pentru patologia neoplazică malignă și presupune crearea unei fistule eso-traheale sau faringo-traheale, cu montarea consecutivă a unei proteze fonatorii. Reabilitarea vocală secundară se realizează după trecerea a minimum două luni de la terminarea terapiei oncologice adjuvante de tipul radioterapiei, fiind însă de preferat montarea aceste proteze fonatorii la cel puțin 6 luni de la terminarea acesteia, pentru a asigura o reducere a edemului regiunii cervicale și pentru a evidenția dacă există sau nu recidive tumorale sau rest tumoral.

Reabilitarea vocală face parte din redarea funcțiilor pierdute în urmă înlăturării laringelui și este un criteriu important de calitate a vieții pe care pacienții îl menționează în formularele specifice de calitate a vieții.

PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL 8.

OBIECTIVELE STUDIULUI.

Studiul clinic realizat are la bază o abordare integrată a ceea ce presupune tratamentul chirurgical al cancerului de laringe cu efectele sale asupra calității vieții pacienților, fiind un studiu analitic observațional retrospectiv și prospectiv. Studiul clinic are la bază efectuarea anchetei etnologice prin studierea foilor de observație și o anchetă statistică ce are la bază urmărirea datelor obținute în urma completării chestionarelor specifice de calitate a vieții.

Pacienții incluși în studiul clinic au fost declarați eligibili de a participa în urma evaluării criteriilor de includere și de excludere în studiu. Pacienții au fost incluși în studiul clinic în intervalul 01.01.2016 – 31.12.2018, aceștia fiind internați și tratați în clinica ORL a Spitalului Clinic Colțea.

Pentru îndeplinirea obiectivelor studiului a fost necesară confirmarea diagnosticului de cancer laringian, de evaluat parametrii morfologici tumorali și stabilirea extensiei tumorale cu încadrarea pacienților în stadiu de boală. Discuția cazului în Comisia oncologică și stabilirea conduitei terapeutice optime a fost cea chirurgicală. Implicațiile funcționale și estetice ale chirurgiei cancerului de laringe presupune afectarea standardului de calitate a vieții pentru pacienții oncologici laringieni. Astfel, a fost necesară utilizarea chestionarelor de calitatea vieții specifice patologie tumorale maligne laringiene și compararea datelor statistice cumulate de la momentul internării, pe parcursul tratamentului Oncologic multimodal și la finalizarea studiului.

Ipoteza de studiu:

Pacienții bolnavi de cancer de laringe sunt în special vulnerabili din punct de vedere al efectelor pe care le produce patologia tumorală malignă, mai ales că în mare parte provin din medii socio-economice precare. Acest fapt poate să denote o implicare mai mică în ceea ce privește integrarea socială motiv pentru care pacienții aflați în această situație trebuie priviți ca necesitând servicii medicale complete, complexe și care să se adreseze tuturor nevoilor pacientului, atât fizice, psihice cât și cele care țin de viața personală (102-105).

CAPITOLUL 9.

MATERIAL ȘI METODE.

Pacienții incluși în acest studiu clinic sunt pacienți internați în clinica ORL a Spitalului Clinic Colțea unde au fost diagnosticați și tratați pentru cancer de laringe în colaborare cu Clinica de Oncologie și Radioterapie. Specimenele de biopsie au fost interpretate în cadrul Departamentului de Anatomie Patologică al spitalului Clinic Colțea, iar analiza imuno-histochimică, pentru cazurile în care a fost necesară aceasta, a fost efectuată la Institutul de Cercetare-Dezvoltare în Domeniul Patologiei și Științelor Biomedicale "Dr.Victor Babeș".

Lotul de studiu cuprinde 120 pacienți internați în clinica ORL Colțea în intervalul 2016-2018. Datele au fost adunate și interpretate din foile de observație ale bolnavilor, specimenele de anatomie patologică fiind atașate foilor de observație, iar buletinele de imuno-histochimie, în cazurile în care au existat, cât și datele aferente bolnavilor au fost introduse în baza de date sub forma fișei de lucru aferentă fiecărui caz în parte.

Au fost studiate statistic elemente cantitative măsurabile și calitative. Elementele calitative au făcut parte din formularul de calitatea vieții pe care fiecare dintre pacienții înscriși în lotul de studiu l-a completat. Acesta a făcut referire la funcția respiratorie, funcția de fonație, alimentație, status psihologic, status sexual și integrarea în comunitate integrarea în familie.

Loturile de pacienți înscriși în studiu au fost împărțite:

- în funcție de tipul de reabilitare vocală utilizată;
- în funcție de statusul sexual;
- în funcție de statusul deglutiției;
- în funcție de statusul psihologic;
- în funcție de statusul nutrițional la internare.

Datele au fost introduse în baza de date pe baza Foi de Observație a fiecărui bolnav în parte în urma anamnezei efectuate pacienților incluși în studiul Clinic. A fost întocmită o fișă de monitorizare a cazului și au fost completate chestionare specifice de calitatea vieții.

Criteriile de includere în studiu:

- Pacienți diagnosticați cu neoplazii maligne laringiene prin biopsie, în colaborare cu Departamentul de Anatomie Patologică;
- Diagnosticarea pacienților prin examen imuno-histochimic al materialului biptic;
- Pacienți cu vârsta peste 18 ani;
- Pacienți care au fost de acord cu tratamentul oncologic propus
- Pacienți care au semnat consimțământul informat;
- Pacienți care au participat activ la studiul Clinic desfășurat în clinica ORL și au respectat programul de monitorizare aferent fiecărui caz în parte;
- Pacienți care au completat formularele de calitate a vieții, atât la internare la externare cât și pe parcursul monitorizării post tratament chirurgical oncologic.

Criterii de excludere din studiu:

- Pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani;
- Pacienți care nu au avut documente complete aferente bolii oncologice;
- Pacienți care nu au respectat programul de vizită post operatorie stabilit de medicul curant;
- Pacienți care nu au respectat Protocolul de studiu;
- Decesul pacientului în timpul desfășurării studiului clinic;
- Pacienți care au dorit să părăsească studiul clinic benevol.

CAPITOLUL 10.

METODE DE PRLUCRARE STATISTICĂ.

După analiza datelor din fișele de observație și de la nivelul chestionarelor lor specifice este necesară interpretarea statistică a datelor introduse sistematic sub forma observării statistice. A parametrilor urmăriți după culegerea datelor și evaluarea verificarea acestora este necesară analiza statistică în procesul de prelucrare statistică a datelor trebuie evaluate variabilele măsurabile cantitative și cele măsurabile calitative. Prelucrarea statistică a bazei de date se bazează pe faptul că informațiile introduse în baza de date au fost verificate și sunt conforme cu datele oferite de pacienți în cadrul anamnezei cu datele obținute în urma examenului Clinic cu datele obținute în urma evaluării chestionarelor specifice de calitate a vieții fiind urmărite de la începutul studiului până la sfârșitul acestuia.

Pacienții incluși în studiul Clinic au completat pe proprie răspundere și în baza consimțământului informat datele aferente chestionarelor specifice în eventualitatea în care unul dintre pacienți nu respectă Protocolul de studiu indicațiile medicului curant și completarea corespunzătoare a fișelor de evaluare a calității vieții acesta a fost exclus din studiul Clinic.

Astfel, s-au urmărit eficientizarea metodelor de culegere a datelor cu caracter personal și boală conduse pentru a îndepărta posibilitatea de a apărea rezultate fals pozitive sau fals negative.

CAPITOLUL 11.

PROTOCOLUL DE STUDIU.

Studiul Clinic efectuat a presupus dezvoltarea unui protocol de studiu utilizat pentru a aduna corespunzător datele de la pacienți aceste date bazin duce pe informațiile incluse în fișa pacientului consimțământul informat al pacientului referitor la participarea acestuia la forma chirurgicală de tratament Oncologic a cancerului de laringe și datele esențiale provenite din analiza statistică a informațiilor strânse în urma întocmirii chestionarelor specifice de calitate a vieții.

Fiecare categorie din cadrul fișei pacientului a propus codificarea unei valori relative atribuită fiecărui parametru în parte utilă pentru analiza statistică. Fiecare lot de studiu a utilizat aceleași valori pentru parametri măsurabili și ne măsurabili astfel încât să fie comparate datele din punct de vedere statistic, în baza formulelor de regresie statistică.

Modalitatea prin care a fost efectuată analiza statistică a datelor cu privire la modelele de interpretare este descrisă în capitolul referitor la prelucrarea statistică a datelor. În urma evaluării tuturor datelor au putut fi formulate concluziile finale ale acestui studiu clinic.

1. Fișa pacientului

S-au completat datele de la nivelul foii de observație

2. Fișa de caz

S-au completat datele de la nivelul foii de observație

3. Evaluarea parametrilor de calitate a vieții

Calitatea pacienților bolnavi de cancer care au supraviețuit tratamentului oncologic și bolii neoplazice maligne se bazează pe evaluarea a patru clase distincte. (106-110) Aceasta evaluare se face integrat pentru toți pacienții care au fost incluși în lotul de studiu și care au respectat indicațiile medicului curant, cât și care au fost de acord să participe la studiul Clinic. Cele patru categorii se referă la semnele și simptomele pe care le experimentează pacienții care au supraviețuit tratamentului oncologic pentru cancer de laringe, integrarea socială a acestora, aspecte psihologice, statut psihologic și spiritualitate.

CAPITOLUL 12.

REZULTATELE STUDIULUI.

1. Incidența cancerului de laringer în secția O.R.L., Spitalul Clinic Colțea.

În perioada 2016-2018, durata de desfășurare a studiului clinic în cadrul secției ORL a Spitalului Clinic Colțea au fost diagnosticați 278 de pacienți cu cancer de laringe. Pentru acești pacienți a fost evaluată formațiunea tumorală prin examen clinic și paraclinic, cu stabilirea diagnosticului de boală prin examen clinic, examen biptic și studii imagistice. Fiecare caz nou de cancer a fost documentat și analizat în cadrul Comisiei Oncologice.

Utilizând protocolul de studiu la nivelul criteriilor de includere și excludere din studiu au fost selecționate 120 de cazuri de cancer de laringe pentru care tratamentul oncologic a presupus efectuarea unei laringectomii totale și a unui tip de evidare ganglionară.

	2016	2017	2018	Total
Carcinom scuamos spinocelular	41	28	32	101
Adenocarcinoma	1	3	3	7
Carcinom verucos	6	4	2	12

Tabel 1. Distribuția cazurilor de cancer de laringe în cadrul studiului

2. Date generale ale pacienților cu cancer de laringe în cadrul studiului

Întocmirea bazei de date pentru realizarea studiului clinic a urmărit protocolul de studiu și înregistrarea datelor de referință conform algoritmului propus pentru urmărirea valorilor absolute ale pacienților incluși în loturile de studiu. (Tabel 2)

Parametru (variabilă măsurabilă)	Subcategorie parametru	Valoare	Număr pacienți
Vârsta_grupe de vârstă			120
Sex	feminin		27
	masculin		93
Tipul de neoplazie malign laringiană	Carcinom scuamos spinocelular		101
	Adenocarcinoma		7
	Carcinom verucos		12
Nivelele ganglionare afectate	IA		5
	IB		7
	II		98
	III		103
	IV		56
	VA		27
	VB		64
	VI		14
Evidare ganglionară	Selective		23
	Funcțională		61
	Radicală modificată		21
	Radicală		15

Biopsie tumorală	Rezultat histopatologic		120
	Rezultat imunohistochimic		23
Clasificare TNM	T1		0
	T2		15
	T3		66
	T4A		22
	T4B		17
Stadiul de boală neoplazică malignă	Stadiul 0: Tis, N0, M0		0
	Stadiul I: T1, N0, M0		0
	Stadiul II: T2, N0, M0		0
	Stadiul III:		
	T3, N0, M0;		6
	T1, N1, M0;		0
	T2, N1, M0;		0
	T3, N1, M0.		35
	Stadiul IV A:		
	T4a, N0, M0;		5
	T4a, N1, M0;		8
	T1, N2, M0;		15
	T2, N2, M0;		25
	T3, N2, M0;		9
	T4a, N2, M0;		17
	Stadiul IV B:		

	T _{4b} , orice N, M ₀ ; orice T, N ₃ , M ₀ ; Stadiul IV C: orice T, orice N, M ₁		18 0
Indicație chirurgicală (Comisia Oncologică)	Totală Parțială		120 0
Comorbidități cardiace	Prezente Absente		53 67
Clasă de risc anesteziologic (IOT, traheostomă)	Clasificare Mallampati modificată	Clasa I: palat moale, uvula, loje amigdaliene, pilieri amigdalieni Clasa II: palat moale, uvula în mare parte, loje amigdaliene vizibile Clasa III: palat moale, baza uvulei vizibilă Clasa IV: doar palat dur vizibil	18 34 26 21

		Traheostomă prezentă	21
Tratament oncologic anterior	Chirurgie		0
	Radioterapie		6
	Chimioterapie		0
Status nutrițional la internare	Scor NRS 2002	Absentă	15
		Ușoară	28
		Moderată	44
		Severă	33
Complicații postoperatorii	Sângerare		7
	Fistulă faring-cutanată		10
	Dehiscența plăii		3
	Infecție localizată		5
	Decanulare		11
Status psihologic	Normal		26
	Anxietate		87
	Depresie		7
Traheostomie	Absentă		99
	Prezentă		21
	De urgență		19
Citoreducție tumorală	Necesară		0
	Nenecesară		120
Situația la sfârșitul studiului	Chestionare QoL comparative cu cel de la internare		

Supraviețuire globală (luni)			
---------------------------------	--	--	--

3.1. Starea fizică de bine și simptome. (Tabel 4)

	Criterii evaluate	La internare	La externare	6 luni postoperator	12-14 luni postoperator
Activități funcționale	Nesatisfăcător	44 (36,66%)	46 (38,33%)	21 (17,5%)	12 (10%)
	Satisfăcător	63 (52,5%)	70 (58,33%)	45 (37,5%)	32 (26,66%)
	Bun	12 (10%)	4 (3,33%)	34 (28,33%)	56 (46,66%)
	Foarte bun	1 (0,83%)	0	18 (15%)	20 (16,66%)
Forță	Nesatisfăcător	51 (42,5%)	77 (64,16%)	14 (11,66%)	13 (10,83%)
	Satisfăcător	44 (36,66%)	29 (24,16%)	41 (34,16%)	39 (32,5%)
	Bun	14 (11,66%)	8 (6,66%)	61 (50,83%)	44 (36,66%)
	Foarte bun	11 (0,91%)	6 (5%)	4 (3,33%)	24 (20%)
Fatigabilitate	Nesatisfăcător	38 (31,66%)	38 (31,66%)	18 (15%)	6 (5%)
	Satisfăcător	57 (47,5%)	39 (32,5%)	43 (35,83%)	32 (26,66%)
	Bun	13 (10,83%)	28 (23,33%)	29 (24,16%)	51 (42,5%)
	Foarte bun	12 (10%)	15 (12,5%)	30 (25%)	31 (25,83%)
Somn și odihnă	Nesatisfăcător	18 (15%)	26 (21,66%)	4 (3,33%)	3 (2,5%)
	Satisfăcător	65 (54,16%)	56 (46,66%)	45 (37,5%)	39 (32,5%)
	Bun	35 (29,16%)	29 (24,16%)	53 (44,16%)	58 (48,33%)
	Foarte bun	2 (1,66%)	9 (7,5%)	18 (15%)	20 (16,66%)

Stare generală fizică	Nesatisfăcător	49 (40,83%)	45 (37,5%)	14 (11,66%)	6 (5%)
	Satisfăcător	44 (36,66%)	61 (50,83%)	31 (25,83%)	33 (27,5%)
	Bun	21 (17,5%)	13 (10,83%)	55 (45,83%)	36 (30%)
	Foarte bun	6 (5%)	1 (0,83%)	20 (16,66%)	45 (37,5%)
Durere	Nesatisfăcător	71 (59,16%)	29 (24,16%)	7 (5,83%)	6 (5%)
	Satisfăcător	23 (19,16%)	45 (37,5%)	27 (22,5%)	22 (18,33%)
	Bun	19 (15,83%)	29 (24,16%)	71 (59,16%)	69 (57,5%)
	Foarte bun	7 (5,83%)	17 (14,16%)	5 (4,16%)	23 (19,16%)

3.2. Integrarea socială. (Tabel 5)

	Criterii evaluate	La internare	La externare	6 luni postoperator	12-14 luni postoperator
Stres familial	Nesatisfăcător	23 (19,16%)	17 (14,16%)	13 (10,83%)	11 (0,91%)
	Satisfăcător	33 (27,5%)	38 (31,66%)	21 (17,5%)	20 (16,66%)
	Bun	34 (28,33%)	46 (38,33%)	61 (50,83%)	62 (51,66%)
	Foarte bun	30 (25%)	19 (15,83%)	25 (20,83%)	27 (22,5%)
Rol social și relații interumane	Nesatisfăcător	26 (21,66%)	45 (37,5%)	21 (17,5%)	16 (13,33%)
	Satisfăcător	43 (35,83%)	38 (31,66%)	36 (30%)	22 (18,33%)
	Bun	38 (31,66%)	33 (27,5%)	37 (30,83%)	46 (38,33%)
	Foarte bun	13 (10,83%)	4 (3,33%)	26 (21,66%)	26 (21,66%)
Funcția sexuală	Nesatisfăcător	65 (54,16%)	97 (80,83%)	31 (25,83%)	8 (6,66%)
	Satisfăcător	28 (23,33%)	21 (17,5%)	48 (40%)	75 (62,5%)
	Bun	26 (21,66%)	2 (1,66%)	36 (30%)	28 (23,33%)
	Foarte bun	1 (0,83%)	0	5 (4,16%)	9 (7,5%)
Aspect estetic	Nesatisfăcător	9 (7,5%)	43 (35,83%)	11 (0,91%)	10 (8,33%)
	Satisfăcător	36 (30%)	61 (50,83%)	21 (17,5%)	23 (19,16%)
	Bun	61 (50,83%)	11 (0,91%)	83 (69,16%)	79 (65,83%)
	Foarte bun	14 (11,66%)	5 (4,16%)	5 (4,16%)	8 (6,66%)

Activități de agrement	Nesatisfăcător	54 (45%)	78 (65%)	15 (12,5%)	15 (12,5%)
	Satisfăcător	34 (28,33%)	24 (20%)	33 (27,5%)	21 (17,5%)
	Bun	18 (15%)	16 (13,33%)	65 (54,16%)	51 (42,5%)
	Foarte bun	14 (11,66%)	2 (1,66%)	7 (5,83%)	23 (19,16%)
Izolare	Nesatisfăcător	19 (15,83%)	9 (7,5%)	3 (2,5%)	3 (2,5%)
	Satisfăcător	41 (34,16%)	43 (35,83%)	8 (6,66%)	9 (7,5%)
	Bun	34 (28,33%)	42 (35%)	64 (53,33%)	62 (51,66%)
	Foarte bun	26 (21,66%)	27 (22,5%)	45 (37,5%)	46 (38,33%)
Aspecte financiare	Nesatisfăcător	30 (25%)	30 (25%)	26 (21,66%)	27 (22,5%)
	Satisfăcător	31 (25,83%)	47 (39,16%)	35 (29,16%)	22 (18,33%)
	Bun	46 (38,33%)	38 (31,66%)	44 (36,66%)	50 (41,66%)
	Foarte bun	13 (10,83%)	5 (4,16%)	15 (12,5%)	21 (17,5%)
Activitatea la locul de muncă	Nesatisfăcător	33 (27,5%)	13 (10,83%)	22 (18,33%)	18 (15%)
	Satisfăcător	41 (34,16%)	40 (30%)	88 (73,33%)	42 (35%)
	Bun	25 (20,83%)	40 (30%)	7 (5,83%)	45 (37,5%)
	Foarte bun	21 (17,5%)	27 (22,5%)	3 (2,5%)	15 (12,5%)

3.3. Starea de bine psihologică și statusul psiho-emoțional. (Tabel 6)

	Criterii evaluate	La internare	La externare	6 luni postoperator	12-14 luni postoperator
Control	Nesatisfăcător	2 (1,66%)	21 (17,5%)	3 (2,5%)	17 (14,16%)
	Satisfăcător	57 (47,5%)	43 (35,83%)	33 (27,5%)	18 (15%)
	Bun	33 (27,5%)	44 (36,66%)	55 (45,83%)	72 (60%)
	Foarte bun	28 (23,33%)	12 (10%)	29 (24,16%)	13 (10,83%)
Anxietate	Nesatisfăcător	32 (26,66%)	18 (15%)	4 (3,33%)	6 (5%)
	Satisfăcător	44 (36,66%)	42 (35%)	36 (30%)	34 (28,33%)
	Bun	37 (30,83%)	33 (27,5%)	58 (48,33%)	41 (34,16%)
	Foarte bun	7 (5,83%)	27 (22,5%)	22 (18,33%)	39 (32,5%)

Depresie	Nesatisfăcător	4 (3,33%)	3 (2,5%)	3 (2,5%)	2 (1,66%)
	Satisfăcător	3 (2,5%)	12 (10%)	10 (8,33%)	8 (6,66%)
	Bun	65 (54,16%)	58 (48,33%)	47 (39,16%)	31 (25,83%)
	Foarte bun	48 (40%)	47 (39,16%)	60 (50%)	79 (65,83%)
Frica de recurență	Nesatisfăcător	0	4 (3,33%)	23 (19,16%)	6 (5%)
	Satisfăcător	0	34 (28,33%)	28 (23,33%)	17 (14,16%)
	Bun	0	66 (55%)	65 (54,16%)	71 (59,16%)
	Foarte bun	0	16 (13,33%)	4 (3,33%)	26 (21,66%)
Atenție	Nesatisfăcător	7 (5,83%)	4 (3,33%)	0	2 (1,66%)
	Satisfăcător	12 (10%)	31 (25,83%)	24 (20%)	14 (11,66%)
	Bun	88 (73,33%)	75 (62,5%)	44 (36,66%)	54 (45%)
	Foarte bun	13 (10,83%)	10 (8,33%)	52 (43,33%)	50 (41,66%)
Stresul provocat de tratamentul chirurgical	Nesatisfăcător	67 (55,83%)	34 (28,33%)	13 (10,83%)	5 (4,16%)
	Satisfăcător	32 (26,66%)	38 (31,66%)	24 (20%)	12 (10%)
	Bun	13 (10,83%)	45 (37,5%)	71 (59,16%)	66 (55%)
	Foarte bun	8 (6,66%)	3 (2,5%)	12 (10%)	37 (30,83%)

3.4. Spiritualitate. (Tabel 7)

	Criterii evaluate	La internare	La externare	6 luni postoperator	12-14 luni postoperator
Semnificația bolii	Nesatisfăcător	87 (72,5%)	66 (55%)	27 (22,5%)	18 (15%)
	Satisfăcător	13 (10,83%)	24 (20%)	23 (19,16%)	27 (22,5%)
	Bun	14 (11,66%)	20 (16,66%)	62 (51,66%)	59 (49,16%)
	Foarte bun	6 (5%)	10 (8,33%)	9 (7,5%)	16 (13,33%)
Religiozitate	Nesatisfăcător	17 (14,16%)	17 (14,16%)	17 (14,16%)	17 (14,16%)
	Satisfăcător	56 (46,66%)	34 (28,33%)	28 (23,33%)	19 (15,83%)
	Bun	13 (10,83%)	31 (25,83%)	24 (20%)	26 (21,66%)
	Foarte bun	24 (20%)	38 (31,66%)	51 (42,5%)	58 (48,33%)
Speranță	Nesatisfăcător	43 (35,83%)	22 (18,33%)	15 (12,5%)	11 (9,1%)
	Satisfăcător	32 (26,66%)	28 (23,33%)	22 (18,33%)	15 (12,5%)
	Bun	11 (9,1%)	59 (49,16%)	41 (34,16%)	64 (53,33%)

	Foarte bun	34 (28,33%)	11 (9,1%)	42 (35%)	30 (25%)
Nesiguranță	Nesatisfăcător	41 (34,16%)	21 (17,5%)	20 (16,66%)	5 (4,16%)
	Satisfăcător	38 (31,66%)	34 (28,33%)	28 (23,33%)	22 (18,33%)
	Bun	29 (24,16%)	58 (48,33%)	55 (45,83%)	49 (40,83%)
	Foarte bun	12 (10%)	6 (5%)	17 (14,16%)	44 (36,66%)
Stima de sine	Nesatisfăcător	33 (27,5%)	48 (40%)	25 (20,83%)	20 (16,66%)
	Satisfăcător	61 (50,83%)	55 (45,83%)	50 (41,66%)	38 (31,66%)
	Bun	8 (6,66%)	11 (0,91%)	13 (10,83%)	42 (35%)
	Foarte bun	18 (15%)	6 (5%)	32 (26,66%)	20 (16,66%)

3.5. Evaluarea calității vieții cu ajutorul chestionarelor EORTC QLQ

3.5.1. Evaluarea calității vieții pacienților incluși în studiul de lucru cu chestionarul EORTC

QLQ-C30 scor mediu. (Tabel 8)

EORTC QLQ-C30 scor mediu				
Indici	Valoare absolută		Valoare medie (+/- SD)	p
Status global de sănătate (1)				
Funcția fizică	Nesatisfăcător	22 (18,33%)	79,4 (14,9)	0,033
	Satisfăcător	54 (45%)		
	Bun	23 (19,16%)		
	Foarte bun	21 (17,5%)		
Funcționalitate somatică	Nesatisfăcător	24 (20%)	80,0 (18,7)	0,031
	Satisfăcător	52 (43,33%)		
	Bun	22 (18,33%)		
	Foarte bun	22 (18,33%)		
Funcționalitate emoțională	Nesatisfăcător	13 (10,83%)	82,4 (21,6)	0,042
	Satisfăcător	68 (56,66%)		
	Bun	23 (19,16%)		
	Foarte bun	16 (13,33%)		

Funcție cognitivă	Nesatisfăcător	29 (24,16%)	79,4 (24,3)	0,056
	Satisfăcător	57 (47,5%)		
	Bun	34 (28,33%)		
	Foarte bun	10 (8,33%)		
Funcționalitate socială	Nesatisfăcător	12 (10%)	88,4 (17,8)	0,078
	Satisfăcător	32 (26,66%)		
	Bun	67 (55,83%)		
	Foarte bun	9 (7,5%)		
Scala simptomelor (2)				
Fatigabilitate	Nesatisfăcător	16 (13,33%)	26,6 (23,0)	0,045
	Satisfăcător	36 (30%)		
	Bun	64 (53,33%)		
	Foarte bun	4 (3,33%)		
Greață și vărsătură	Nesatisfăcător	4 (3,33%)	3,3 (9,8)	0,024
	Satisfăcător	12 (10%)		
	Bun	88 (73,33%)		
	Foarte bun	16 (13,33%)		
Durere	Nesatisfăcător	21 (17,5%)	8,9 (10,3)	0,029
	Satisfăcător	47 (39,16%)		
	Bun	33 (27,5%)		
	Foarte bun	19 (15,83%)		
Dispnee	Nesatisfăcător	12 (10%)	12,7 (25,6)	0,067
	Satisfăcător	34 (28,33%)		
	Bun	47 (39,16%)		
	Foarte bun	27 (22,5%)		
Insomnie	Nesatisfăcător	24 (20%)	41,2 (36,8)	0,12
	Satisfăcător	39 (32,5%)		
	Bun	36 (30%)		
	Foarte bun	21 (17,5%)		
Pierderea apetitului	Nesatisfăcător	17 (14,16%)	11,9 (26,1)	0,098
	Satisfăcător	51 (42,5%)		
	Bun	32 (26,66%)		
	Foarte bun	20 (16,66%)		

Constipație	Nesatisfăcător	13 (10,83%)	14,6 (25,0)	0,24
	Satisfăcător	36 (30%)		
	Bun	42 (35%)		
	Foarte bun	19 (15,83%)		
Diaree	Nesatisfăcător	3 (2,5%)	2,2 (6,9)	0,03
	Satisfăcător	43 (35,83%)		
	Bun	57 (47,5%)		
	Foarte bun	17 (14,16%)		
Dificultăți financiare	Nesatisfăcător	22 (18,33%)	34,3 (27,7)	0,048
	Satisfăcător	41 (34,16%)		
	Bun	42 (35%)		
	Foarte bun	15 (12,5%)		

CAPITOLUL 13.

CONCLUZII.

1. Activitatea funcțională a pacienților cu cancer de laringe incluși în lotul de studiu a arătat faptul că a existat o pondere importantă a pacienților cu un grad nesatisfăcător sau satisfăcător al criteriilor evaluate, reprezentând 89% dintre pacienți aceste valori. De la internare la externare nu s-au ameliorat semnificativ, dimpotrivă au existat 96,66% dintre pacienți care au prezentat aceste grade ale activității funcționale. Acest fapt se corelează cu stadiul de boală și cu evoluția bolii neoplazice malignă de laringe la terminarea tratamentului multimodal.
2. Pacienții incluși în lotul de studio au manifestat un nivel redus al forței la începutul studiului, dar evoluția a fost favorabilă în 56,66% dintre cazuri. Aceste date sunt corelate cu aspectele genrale ale activităților fizice efectuate de pacienți direct legate de evoluția simptomelor generale, de tratamentul oncologic chirurgical.
3. Ratele de satisfacție în ceea ce privește forța musculară și fatigabilitatea au crescut în lotul de studiu de la internare și până la finalizarea studiului de 2,5 până la 4 ori. Acest aspect denotă faptul că, deși stresul chirurgicală asupra stării fizice de bine a corpului este important în momentul internării, la externare 95% dintre pacienți au apreciat ca o evoluție favorabilă a acestor parametri.
4. Reluarea somnului odihnitor și folosirea optimă a perioadelor de odihnă a fost în continuă creștere de la externare până la finalizarea studiului, astfel încât doar trei pacienți au declarat ca fiind nesatisfăcătoare somnul sau perioada de odihnă la 14 luni de la începerea studiului clinic. Această lipsă de somn și de odihnă în cazul celor trei pacienți s-a datorat mediului domestic grevat de griji familiale.
5. Durerea a fost corelată semnificativ statistic cu stadiul de boală și cu tipul de intervenție chirurgicală efectuată, astfel încât pacienții care au suferit o operație extensivă au avut un grad scăzut de satisfacție, o calitate a vieții afectată de prezența cancerului de laringe avansat și de tipul extensiv de intervenție chirurgicală oncologică cu viză radicală.

6. Lipsa de cultură medicală și implicațiile funcționale și estetice pe care le presupune intervenția de laringectomie totală au fost greu acceptate de către rude în cazul acestor pacienți. Din punct de vedere cultural, pacientul român este atașat familiei, în primul rând, și în plan secund prietenilor și apropiaților, astfel încât 97 de pacienți înscriși în locul de studiu au beneficiat de suportul familiei încă de la începutul studiului clinic.
7. Dependența de mediul social este una favorabilă pe măsură ce trece intervalul de timp de la momentul tratării patologiei neoplazice maligne și până la normalizarea simptomelor și revenirea la un stil sănătos de viață socială.
8. Evoluția funcției sexuale în rândul pacienților incluși în lotul de studiu a fost una favorabilă existând o corelare semnificativă a acestui parametru cu îmbunătățirea aspectului fizic și a parametrilor de integrare familială până la finalizarea studiului clinic. Corelarea directă se face cu faptul că a existat o ameliorare a statusului psihologic și cu ameliorarea statului fizic general, cu lipsa fatigabilității și îmbunătățirea aspectului estetic.
9. Pacienții cu cancer de laringe incluși în lotul de studiu au ca punct de referință pentru boala de bază aspectul estetic ce rezultă în urma tratamentului chirurgical oncologic. Îmbunătățirea procentelor de pacienți care au revenit asupra aspectului estetic din punct de vedere al calității vieții este în directă legătură cu acceptarea bolii și acceptarea tratamentului chirurgical cu consecințe la nivelul aspectului estetic și, mai mult decât atât, cu faptul că încrederea de sine, ca parametru de sine stătător a fost evaluată în creștere atunci când stresul familial a descrescut și când implicarea mediului social a fost una favorabilă.
10. Îmbunătățirea activităților de agrement sunt corelate semnificativ statistic cu îmbunătățirea statusului fizic, cu îmbunătățirea relațiilor de familie și cu mediul social și cu evoluția favorabilă a bolii și a urmăririi acesteia. Practic statusuri psihologic este cel care influențează activitățile de agrement, atât în familie cât și în viața socială.
11. Statusul psihologic al pacientului cu cancer de laringe este direct dependent de gradul de implicare al familiei și în plan secundar prietenilor, astfel încât suportul acestora este binevenit și apreciat ca fiind bun sau foarte bun de către pacienții incluși în lotul de studiu.
12. Calitatea vieții este, indubitabil, afectată de statusul economic pe care îl au pacienții neoplazici laringieni și familiile acestora, fiind corelat direct cu gradul de mulțumire și cu gradul de evoluție favorabilă a statusului psiho-emoțional.

13. Consilierea psihologică a pacienților oncologici face parte din protocolul standard de monitorizare a cazului oncologic, iar discuția cu pacientul trebuie să aibă două perspective: una dintre perspective este cea informativă, în care pacientului îi sunt prezentate date despre diagnosticul bolii, despre metodele de tratament, despre decizia Comisiei Oncologice, despre consecințele tratamentului chirurgical și tratamentelor adjuvante, despre prognosticul bolii și despre modalitatea de urmărire și prevenție a potențialelor recidive sau tumori secundare.
14. Prezența sau absența depresiei clinice în diferite grade se corelează direct cu frica de recurență, acesta fiind parametru de sine stătător evaluat în cadrul chestionarelor specifice de calitate a vieții pentru pacienții înscriși în lotul de studiu.
15. Statusul psiho-emoțional determină majoritatea funcțiilor cognitive și intelectuale pe care le au pacienții cu cancer de laringe inclus în lotul de studiu, astfel încât atenția pe care o acordă pacienții vieții de familie, vieții sociale, locului de muncă, modalităților de agrement și semnificației vieții la modul general a fost evaluată ca parametru de sine stătător în cadrul chestionarelor specifice de calitate a vieții. Atenției a fost corelată cu posibilitatea pacientului de a se reintegra social și la nivelul familiei.
16. Aspectele legate de religie și credință sunt importante în condițiile în care poporul român este un popor puternic ancorat în viața spirituală și credincioasă, religia ortodoxă făcând apel la implicații divine în ceea ce privește evoluția vieții. Aceste aspecte sunt corelate și cu perspectiva pacientului despre boală, despre echipa medicală și despre rezultatul tratamentului.
17. Nesiguranța experimentată de pacienții incluși în lotul de studiu este direct proporțională cu datele referitoare la parametrul "speranță", aceștia făcând parte din același spectru de trăiri interioare din perspectiva spiritualității. La finalul studiului 93 de pacienți, reprezentând 77,49%, au apreciat nivelul de nesiguranță ca fiind bun sau foarte bun.
18. Ceea ce este de notat este faptul că 62 de pacienți, reprezentând 51,66%, au apreciat stima de sine ca fiind bună sau foarte bună la finalizarea studiului, ceea ce denotă o corelare directă cu modalitatea de tratament de reabilitare socială, de reabilitare vocală, de reluare a alimentației și de perspectivă generală oferită de tratamentul oncologic cu viză curativă.
19. S-a observat o corelație semnificativă din punct de vedere statistic și un grad mare de asociere în cazul funcționalității somatice, a funcției fizice, a simptomelor digestive și a

durerii, acestea fiind principalele caracteristici care au afectat calitatea vieții pacienților pe parcursul internării și efectuării tratamentului chirurgical oncologic cu viză curativă.

20. Parametrii de calitate a vieții explicitați conform chestionarelor specificeau fost interpretați diferit de pacienții incluși în lotul de studiu, iar cei mai importanți din punct de vedere al impactului asupra calității vieții cei mai importanți au fost deglutiția, dificultatea de vorbire, xerostomia și prezența salivei vâscoase, administrarea de analgezice și variațiile de greutate.

Bibliografie

1. Oancea ALA , Popescu CR, Bordei P- Cancerul de laringe-corelatii anatomo-chirurgicale, Editura Universitara „Carol Davila” Bucuresti , 2011, 178- 235
2. Ballanger J. - Diseases of the larynx, part III. Tumors of the larynx and laryngopharynx; 682-746;
3. Castelijns JA et al. (1998)- Invasion of laryngeal cartilage by cancer: comparison of CT and MRI imaging. Radiology 167:199-206
4. Armstrong WB, Netterville JL (1995)- Anatomy of the larynx, trachea, and bronchi. Otolaryngol Clin N Am 28:685-99
5. Bacalbaşa Alina - Cancerul laringian, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 2004, pg. 49
6. Rosai J. - Ackerman's Surgical Pathology. Ninth Edition. Mosby 2004
7. Standring S. The Anatomical Basis of Clinical Practice. Gray's Anatomy. 40th. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008.
8. Merati AL, Bielamowicz SA. Textbook of Laryngology. San Diego: Plural Publishing Inc; 2006.
9. Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA, Robbins KT, et al. Cummings Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 5th. Philadelphia: Mosby; 2010. 1:
10. Eckenhoff JE. Some anatomic considerations of the infant larynx influencing endotracheal anesthesia. Anesthesiology 1951; 12:401–10
11. Masters IB, Ware RS, Zimmerman PV, Lovell B, Wootton R, Francis PV, Chang AB. Airway sizes and proportions in children quantified by a video-bronchoscopic technique. BMC pulm med 2006;6:5.
12. WILSON TG. Some observations on the anatomy of the infantile larynx. Acta Otolaryngol. 1953 Apr-Jun;43(2-3):95-9.
13. Lalwani AK. Current Diagnosis & Treatment Otolaryngology: Head and Neck Surgery. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
14. Friedrich G, Lichtenegger R. Surgical anatomy of the larynx. J Voice. 1997 Sep;11(3):345-55.

15. Reidenbach MM. The attachments of the conus elasticus to the laryngeal skeleton: physiologic and clinical implications. *Clin Anat.* 1996;9(6):363-70.
16. Crumley RL. Laryngeal synkinesis revisited. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2000 Apr;109(4):365-71.
17. Ball M, Bhimji SS. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Oct 27, 2018. Anatomy, Airway.
18. GREEN JH, NEIL E. The respiratory function of the laryngeal muscles. *J. Physiol. (Lond.).* 1955 Jul 28;129(1):134-41.
19. Sasaki CT, Isaacson G. Functional anatomy of the larynx. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1988 Nov;21(4):595-612.7.
20. Konrad HR, Rattenborg CC. Combined action of laryngeal muscles. *Acta Otolaryngol.* 1969 Jun;67(6):646-9.
21. Ardito G, Revelli L, D'Alatri L, Lerro V, Guidi ML, Ardito F. Revisited anatomy of the recurrent laryngeal nerves. *Am. J. Surg.* 2004 Feb;187(2):249-53.
22. Cunsolo EM. Anatomy and physiology of the operated larynx. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2010 Oct 05;30(5):238-43.
23. Kutta H, Knipping S, Claassen H, Paulsen F. [Functional anatomy of the larynx from clinical viewpoints. Part I: development, laryngeal skeleton, joints, insertion structures, musculature]. *HNO.* 2007 Jul;55(7):583-98.
24. Kutta H, Knipping S, Claassen H, Paulsen F. [Functional anatomy of the larynx from clinical points of view: part II: Laryngeal mucous membrane, blood supply, innervation, lymphatic drainage, age-related changes]. *HNO.* 2007 Aug;55(8):661-75; quiz 676.
25. Noordzij JP, Ossoff RH. Anatomy and physiology of the larynx. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2006 Feb;39(1):1-10.
26. Alberts, B, et al. *Molecular Biology of the Cell - Fifth Ed.* New York : Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC, 2008. 978-0-8153-4106-2.
27. Cattaruzza, M. S., Maisonneuve, P. and Boyle, P. Epidemiology of laryngeal cancer. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology.* 1996, Vol. 32, 5: 293–305
28. Johnson, J.T. <http://emedicine.medscape.com/article/848592-overview#a0102>. [Online] 2015.

29. Lalwani, Anil K. Current diagnosis and treatment: Otolaryngology Head and Neck Surgery - third edition. s.l. : McGraw Hill Companies, 2012.
30. National Cancer Institute. about-cancer/causes-prevention/risk/tobacco. www.cancer.gov. [Online] April 29, 2015.
31. Olsen, J. and Sabroe, S. Occupational causes of laryngeal cancer. Journal of Epidemiology and Community Health. 1984, 38: 117-121.
32. Popescu, C.R. și Zainea, V. Otorinolaringologie - Manual Universitar. Bucharest : Editura Universitară "Carol Davila", 2010. 978-973-708-429-3.
33. Torrente, M.C., et al. Human papillomavirus infections in laryngeal cancer. Head Neck. 2011, 33(4):581-6.
34. Zatonski, W., et al. Tobacco, alcohol, and diet in the etiology of laryngeal cancer: a population-based case-control study . Cancer Causes & Control. January, 1991, Vol. 2 , 1: pp 3-10 .
35. Baumann, J.L.; Cohen, S.; Evjen, A.N. et al. Human papillomavirus in early laryngeal carcinoma. The Laryngoscope, 2009 119:1531-1537
36. Boffetta, P.; Richiardi, L.; Berrino, F.; Esteve, J.; Pisani, P.; Crosignani, P.; Raymond, L.; Zubiri, L.; Del Moral, A.; Lehmann, W.; Donato, F.; Terracini, B.; Tuyns, A.; Merletti, F.; Occupation and larynx and hypopharynx cancer: an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland. Cancer Causes Control. 2003 Apr; 14(3):203-12
37. Cattaruzza MS, Maisonneuve P., Boyle P.; Epidemiology of laryngeal cancer European Journal of Cancer part B: oral oncology 1996 Vol. 32 5:293-305
38. Du, J.; Chen, G.G.; Vlantis, A.C.; Chan, P.K.S.; Tsang, R.K.Y.; van Hasselt, C.A. Resistance to apoptosis of HPV 16-infected laryngeal cancer cells is associated with decreased Bak and increased Bcl-2 expression Cancer letters, 8 March 2004 Vol. 205 Issue 1:81–88
39. DeSantis, C.; Naishadham, D.; Jemal, A.; Cancer statistics for African Americans CA Cancer J Clin 63:151 2013

40. Edefonti, V.; Bravi, F.; Garavello, W.; Nutrient-based dietary patterns and laryngeal cancer: evidence from an exploratory factor analysis, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Jan;19(1):18-27
41. Filho, V.W.; *Epidemiologia do cancer de laringe no Brasil*, Sao Paulo Med.J., vol 122, no5, 2004
42. Flanders, W.D.; Cann, C.I.; Rothman, K.J.; Fried, M.P.; Work-related risk factors for laryngeal cancer. *Am J. Epidemiol.* 1984 Jan; 119(1):23-32
43. *Journal National Cancer Institute*, 2007, 99(10), 777-789
44. Howe, H.L.; Wingo, P.A.; Thun, M.J.; Ries, L.A.; Rosenberg, H.M.; Feigal, E.G.; Edwards, B.K. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends *J Natl Cancer Inst.* 2001 Jun 6; 93(11):824-42
45. Vaezi, M.F.; Qadeer, M.A.; Lopez, R. Laryngeal cancer and GERD: a case control study *Am J Med.* 2006 Sep; 119(9):768-76
46. Galli J.; Cammarota, G.; Calo et al, The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma *Laryngoscope* 2002;112(10):1861-5
47. Jahnke, V.; Matthias, C.; Fryer, A.; Glutathione S-transferase and cytochrome P 450 polymorphism, *Am J Surg*; 172(6):671-3
48. Guvenc, M.; Midilli, K.; et al, Detection of HHV 8 and HPV in laryngeal carcinoma, *Auris Nasus Larynx*, vol 35, Issue 3, Sept 2008, 357-362
49. Meredith, S.; Cole, S. et al. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV infected individuals, *J Acquir Immune Defic Syndr.* Dec 2009; 52(5): 611–622
50. Meredith, S.; Cole, S. et al. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV infected individuals, *J Acquir Immune Defic Syndr.* Dec 2009; 52(5): 611–622
51. Foulkes et al. Family history of cancer is a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 1995 Dec 11;63(6):769-73
52. Jemal, A.; Siegel, R.; Ward, E.; Murray, T; Xu, J.; Thun, M.J. Cancer statistics *CA Cancer J Clin.* 2007 Jan-Feb; 57 (1):43-46
53. Jones, A.S.; Morar, P. et al. Second primary tumors in patients with head&neck Squamous cell carcinoma, *Cancer*, march 1995, vol 75

54. Robbins KT, Prognostic and therapeutic implications of gender and menopausal status in laryngeal cancer J.Otolaryngol.1998; 17(2):81:5
55. Wynder, E.L.; Cornfield, J.; Haenszel, W.; Hammond, E.C.; Lilienfeld, A.M.; Shimkin, M.B.; Smoking and lung cancer: recent evidence and a discussion of some questions. 1959. Int J Epidemiol. 2009 Oct ; 38(5): 1179-91
56. AJCC CANCER STAGING MANUAL 8TH EDITION, versiunea 2014,
57. Pfister DG, Spencer S, Brizel DM, Burtness B. Head and neck cancers, Version 2.2014. Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2014 Oct;12(10):1454-87.
58. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Version 2.2018, NCCN.org
59. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Handbook from the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition, ed.FL Greene, DL Page, ID Fleming et al. New York:Springer-Verlag;2002:469
60. Bacalbasa A. Cancerul laringian, Editura Didactica si Pedagogica-2004;129-323
61. Miron L. Oncologie clinica, Editura “Egal”-2011;142-147
62. Cummings CW. Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Ed.Cummings CW, Mosby-2005;2222-2283
63. DiNardo LJ, Kaylie D, Isaacson J. Current treatment practices for early laryngeal carcinoma.Otolaryngol Head Neck Surg 1999;120:30-37
64. Castelijns JA, Becker M, Hermans R. Impact of cartilage invasion on treatment and prognosis of laryngeal cancer. Eur Radiol 1996;6:156-169
65. Atula T, Markkola A, Leivo I, Makitie A. Cartilage invasion of laryngeal cancer detected by magnetic resonance imaging. Eur Arch Otorhinolaryngol 2001;258:272-275
66. Montgomery PQ, Evans PH. Principles and Practice of Head and Neck Surgery and Oncology. London; Informa 2009;257-290
67. Popescu I. Tratat de Chirurgie vol VIII Partea I Chirurgie Generala, Editura Academiei Romane-2008;63-108
68. Popescu I, Beuran M. Manual de chirurgie generala, vol II, Editura Universitara “Carol Davila”-Bucuresti-2007;972-976
69. Schwartz GJ . Principiile Chirurgiei, Editura Teora-2005;328-365

70. Clayman GL, Weber RS, Guillaumondegui O, et al. Laryngeal preservation for advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:219-223
71. Rodriguez-Cuevas S, Labastida S, Gonzalez D, Briseno N, Cortes H. Partial laryngectomy as salvage surgery for radiation failures in T1-T2 laryngeal cancer. *Head Neck* 1998;20:630-633
72. Schwartz GJ, Wening BL. Clinical considerations for neoplasms of the Larynx. Churchill Livingstone, 2001;330-368
73. Fu YS, Wenig BM, Wening BL. Pathology of the larynx, hypopharynx and trachea. Churchill Livingstone, 2001;369-455
74. Stoeckli SJ, Guidicelli M, Schneider A, Huber A, Schmid S. Quality of life after treatment for early laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:96-99
75. Di Nicola V, Resta L, Rotundo L, Fiorella ML, Fiorella R. Evaluation of resection margins as a prognostic factor in the surgical treatment of laryngeal carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1999;19:325-341
76. Eschwege F, Bourhis J, Lubinski B, Lefebvre JL. Organ preservation in ENT oncology: myth or reality: the case for laryngeal preservation. *Cancer Radiother* 1998;2:437-445
77. Hamoir M, Ledeghen S, Rombaux P et al. Conservation Surgery for laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1999;53:207-213
78. Motta G, Esposito E, Cassiano B, Motta S. T1-T2-T3 glottic tumors: fifteen years experience CO2 laser. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;527:155-159
79. Nicolai P, Puxeddu R, Cappiello J et al. Metastatic neoplasms to the larynx: report of three cases. *Laryngoscope* 1996;106:851-855
80. Pearson BW, Salassa J. Transoral laser microresection for cancer of the larynx involving the anterior commissure. *Laryngoscope* 2003;113:1104-1112
81. Pinilla M, Gonzalez FM, Gorriz C, et al. Oncologic surgery of the larynx after failure of radiotherapy [in Spanish]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1998;49:633-636
82. Reidenbach MM. The paraglottic space and transglottic cancer: anatomical considerations. *Clin Anat* 1996;9:244-251

83. Ries L, Eisner MP, Kosary CL et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999, ed.LAG Ries, MP Eisner, CL Kosary et al.Bethesda, MD:Cancer Statistics Branch of National Cancer Institute;2002
84. Shapshay SM. Newer methods of cancer treatment: laser therapy for the cancer patient. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer Principles and Practice of Oncology. 2nd ed. Philadelphia:Lippincott; 1985
85. Singer MI, Blom ED. An endoscopic technique for restoration of voice after laryngectomy. Ann Otol Rhinol Laryngol 1980; 89(6 Pt 1):529-533
86. Spaulding MB, Fisher SG, Wolf GT. Tumor response, toxicity and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. J Clin Oncol 1994;12:1592-1599
87. Spector JG, Sessions DG, Chao KS, Hanson JM, Simpson JR, Perez CA. Management of stage II(T2N0M0)glottis carcinoma by radiotherapy and conservation surgery.Head Neck 1999;21:116-123
88. Strong MS, Jako GJ. Laser surgery in the larynx:early clinical experience with continuous CO2 laser.Ann Otol Rhinol Laryngol 1972;81:791-798
89. Thomas JV, Olsen KD, Neel HB III, DeSanto LW, Suman VJ. Early glottis carcinoma treated with open laryngeal procedures.Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994;264-268
90. Urba SG, Forastiere AA, Wolf GT, Esclamado RM, McLaughlin PW, Thornton AF. Intensive induction chemotherapy and radiation for organ preservation in patients with resectable head and neck carcinoma. J Clin Oncol 1994;12:946-953
91. Watters GW, Patel S, Rhys-Evans P. Partial laryngectomy for recurrent laryngeal carcinoma.Clin Otolaryngol Allied Sci 2000;25:146-152
92. Wernwe JA, Dunne AA, Folz BJ, Lippert BM. Transoral laser microsurgery in carcinomas of the oral cavity, pharynx and larynx. Cancer Control 2002;9:379-386
93. Volker Rudat, Michael Wannenmacher, Role of multimodal treatment in oropharynx, larynx and hypopharynx cancer, Seminars in Surgical Oncology2001: 20:66-74
94. American Joint Committee on Cancer. Staging of cancer and Specific anatomic sitea:head and neck sites. In: Fleming ID, Cooper JS, Henson De, et al. , eds.Manual for staging of cancer, 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott., 1997:21-3

95. Angelescu N., Popa F., Caiete de tehnici chirurgicale, Editura Medicală, 2011.
96. Arteni V. , Chirurgie oto-rino-laringologică, Editura medicală ,1957, 7-240.
97. Dedo HH. Surgery of the larynx and trachea. Philadelphia: BC Decker Inc; 1990:207-208
98. Eckel HE, Perretti G, Remacle M, Werner J. Endoscopic Approach. In: Remacle M, Eckel HE. Surgery of larynx and trachea. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 2010:107-214.
99. Garden AS. Organ preservation for carcinoma of the larynx and hypopharynx. Hematol Oncol Clin North Am. Apr 2001;15(2):243-60
100. Werner J A, A-A Dünne, A Ramaswamy, B J Folz, B M Lippert, R Moll, Th Behr , Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx British Journal of Cancer 2002 , 711-715
101. Denecke HJ (1970) Plastische Chirurgie am Larynx nach partieller Laryngektomie. Arch Ohr- Nas-Kehlk-Heilk 196: 327–332
102. Melo Filho MR, Rocha BA, Pires MB, et al. Quality of life of patients with head and neck cancer. Braz J Otorhinolaryngol 2013; 79:82.
103. Abendstein H, Nordgren M, Boysen M, Jannert M, Silander E, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, Bjordal K. Laryngoscope. Quality of life and head and neck cancer: a 5 year prospective study. 2005 Dec;115(12):2183-92.
104. Murphy BA, Ridner S, Wells N, Dietrich M. Quality of life research in head and neck cancer: a review of the current state of the science. Crit Rev Oncol Hematol 2007; 62:251.
105. Cella DF. Quality of life: concepts and definition. J Pain Symptom Manage 1994; 9:186.
106. Sayed SI, Elmiyeh B, Rhys-Evans P, et al. Quality of life and outcomes research in head and neck cancer: a review of the state of the discipline and likely future directions. Cancer Treat Rev 2009; 35:397.
107. Sartor G, Eluf-Neto J, Travier N, Filho VW, Arcuri ASA, Kowalski et al. Riscos ocupacionais para o câncer de laringe: um estudo caso-controle. Cad Saúde Pública.2007;23:1473-81.
108. Vartanian JG, Carvalho AL, Furia CLB, Castro Júnior G, Rocha CN, Sinitcovisky IML et al. Questionários para a avaliação da qualidade de vida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço validados no Brasil. Rev Bras Cir Cabeça Pescoço. 2007;36(2):108-15.

109. Furia CLB. Qualidade de vida em pacientes tratados de câncer de cavidade oral, faringe e laringe em São Paulo: estudo multicêntrico. [doutorado] São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2006.
110. Saito K, Shiotani A. Laryngeal function after supracricoid laryngectomy. *Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2009;140(4):487-92.
111. Thomas L, Jones TM, Tandon S et al. An evolution of the University of Washington Quality of life swallowing domain following oropharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265(suppl 1):S29-S37.
112. Lazarus CL. Effects of chemoradiotherapy on voice and swallowing. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;17(3):172-8.
113. Schindler A, Fávero E, Nudo S, Albera R, Schindler O, Cavalo AL. Long-term voice and swallowing modifications after supracricoid laryngectomy: objective, subjective, and self-assessment data. *Am J Otolaryngol and Medicine and Surg.* 2006;27(6):378-83.
114. Chaukar DA, Walvekar RR, Das AK, Deshpande MS, Pai PS, Chaturvedi P et al. Quality of life in head and neck cancer survivors: a cross-sectional survey. *Am. J. Otolaryngol. Head and Neck Medicine and Surg.* 2009;30(3):176-80.
115. Oozner NB, Benbow J, Downs C, Kelly C, Welch A, Paleri V. The effect of comorbidity on quality of life during radiotherapy in head and neck cancer. *Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2008;139(2):268-72.
116. Tschiesner U, Linseisen E, Coenen M, Rogers S, Harreus U, Berghaus A et al. Evaluating sequelae after head and neck cancer from the patient perspective with the help of the International Classification of Functioning, Disability and health. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(3):425-36.
117. Van Der Schoeff MP, Derks, W, Hordijk GJH, de Leeuw RJ. The effect of age on survival and quality of life in elderly head and neck cancer patients: a long-term prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264(4):415-22.
118. Dornfeld K, Simmons JR, Karnell L. Radiation doses to structures within and adjacent to the larynx are correlated with long-term diet-and speech- related quality of life. *Int J radiation Oncology Biol Phys.* 2007;68(3):750-7

119. Mowry SE, LoTempio MM, Sadeghi A, Wank KH, Wank MB. Quality of life outcomes in laryngeal and oropharyngeal cancer patients after chemoradiation. *Otorinolaryngol. Head and Neck Surg.* 2008;135:565-70.
120. Aarstad HJ, Aarstad AKH, Lybak S. The amount of treatment versus quality of life in patients formerly treated for head and neck squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263(1):9-25.
121. Swinak A, Van Der Brink JL, Wieringa MH et al. Surgery for recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: partial laryngectomy or total laryngectomy for a better quality of life? . *Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2005;132(1):95-8.
122. Donatelli-Lassing AA, Duffy SA, Fowler KE, Ronis DL, Chepeha DB, Terrell JL. The effect of neck dissection on quality of life after chemoradiation. *Otolaryngol Head and neck Surg.* 2008;139(4):511-8.
123. Lotempio MM, Wang KH, Sadeghi A, Delacure MD, Juillard DF, Wang MB. Comparison of quality of life outcomes in laryngeal cancer patients following chemoradiation vs. total laryngectomy. *Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2005; 132(6):948-53.
124. List MA, D'Antonio LL, Cella DF, Siston A, Mumby P, Haraf D et al. The performance status scale for head and neck cancer patients and the functional assessment of cancer therapy-head and neck scale- a study of utility and validity. *Cancer.* 1996;77(11):2294-301.
125. Trivedi N, Swaminathan DK, Kuriakose MA et al. Comparison of quality of life in advanced laryngeal cancer patients after concurrent chemotherapy vs total laryngectomy. *Otolaryngol Head and neck Surg.* 2008;139:702-7.
126. Tschiesner U, Rogers SN, Harreus U, Berghaus A, Cieza A. Content comparison of quality of life questionnaires used in head and neck cancer based on the international classification of functioning, disability and health: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265(6):627-37.
127. Manfro G, Dias FL, Soares JRN, Lima RA, Reis TL. Relação entre idade, sexo, tratamento realizado e estágio da doença com a sobrevivência em pacientes terminais com carcinoma epidermoide de laringe. *Rev Bras Cancerol.* 2006;52(1):17-24.

128. Hashibe M, Boffeta P, Zaridze D, Shagina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D et al. Contribution of tobacco and alcohol to the high rates of squamous cell carcinoma of the supraglottis in central Europe. *Am J Epidemiol.* 2007;165(7):814-20.
129. ROSPEN recommendations for clinical nutritional practice in adult patients, 2005
130. K.G. Kreymanna,_, M.M. Bergerb, N.E.P. Deutzc, M. Hiesmayrd, P. Jolliete, G. Kazandjievf, G. Nitenbergg, G. van den Bergheh, J. Wernermani, C. Ebner, W. Hartl, C. Heymann, C. Spies. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clinical Nutrition* (2006) 25, 210–223
131. Thoits PA. - Stress, coping, and social support processes: where are we? What next? *J Health Soc Behav.* 1995;Spec No:53-79.
132. Han SS, Chung ST, Robertson DA, Ranjan D, Bondada S. Curcumin causes the growth arrest and apoptosis of B cell lymphoma by downregulation of egr-1, c-myc, bcl-XL, NF-kappa B, and p53. *Clin Immunol.* 1999 Nov;93(2):152-61.
133. Weinhouse S, Bal DG, Adamson R, et al. American Cancer Society guidelines on diet, nutrition, and cancer. The Work Study Group on Diet, Nutrition, and Cancer. *CA Cancer J Clin.* 1991;41:334-338.
134. Ogilvie GK, Fettman MJ, Mallinckrodt CH, Walton JA, Hansen RA, Davenport DJ, Gross KL, Richardson KL, Rogers Q, Hand MS. - Effect of Fish Oil, Arginine, and Doxorubicin Chemotherapy on Remission and Survival Time for Dogs with Lymphoma, *Cancer.* 2000 Apr 15;88(8):1916-28.
135. Mols F, Aaronson N, Vingerhoets A, et al. Quality of life among long-term non-Hodgkin lymphoma survivors. *Cancer.* 2007; 109:1659–1667.
136. “Basics in Clinical Nutrition”, ESPEN, 3rd edition, 2004
137. “ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002”, J.Kondrup, S.Allison, M.Elia, B.Vellas, M.Plauth, *Clinical Nutrition*, 2003.