

**UNIVERZITET U BEOGRADU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ass. dr Aleksandar S. Trivić**

**PROCENA VREDNOSTI SELEKTIVNE  
DISEKCIJE VRATA U TERAPIJI  
BOLESNIKA SA KARCINOMIMA  
FARINKSNE I ORALNE REGIJE**

*Doktorska Disertacija*

**Beograd 2012.godine**

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
SCHOOL OF MEDICINE**

**Ass. dr Aleksandar S. Trivić**

**THE ESTIMATION OF VALUE OF  
SELECTIVE NECK DISSECTION IN THE  
TREATMENT OF PATIENTS WITH  
CARCINOMAS PHARYNGEAL AND ORAL  
LOCALISATION**

*Doctoral Dissertation*

**Belgrade, 2012.**

Mentor

**Prof. dr Željko PETROVIĆ**, redovni profesor otorinolaringologije,  
Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet u Beogradu, Klinika za  
otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, Klinički centar Srbije

Članovi komisije:

1. **Prof. dr Vojko ĐUKIĆ**, redovni profesor otorinolaringologije,  
Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet u Beogradu, Klinika za  
otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, Klinički centar Srbije
2. **Doc. dr Jovica MILOVANOVIĆ**, docent na otorinolaringologiji,  
Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet u Beogradu, Klinika za  
otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, Klinički centar Srbije
3. **Prof. dr Rade KOSANOVIĆ**, vanredni profesor otorinolaringologije,  
Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet u Beogradu, KBC  
Zvezdara, ORL Klinika

## **Zahvaljujem se**

*Mentoru Prof. dr Željku Petroviću, koji me je usmerio za izučavanje ove oblasti, pružajući mi podršku tokom izrade teze*

*Svojim učiteljima Prof. dr Vojku Đukiću, Prof. dr Antonu Mikiću i Doc. dr Jovici Milovanoviću koji su me angažovanjem uveli u teorijsku i praktičnu problematiku ove oblasti.*

*Saradnicima sa Klinike za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije koji su mi omogućili da rad na doktorskoj tezi uskladim sa svakodnevnim obavezama pružajući mi podršku i razumevanje.*

*Mojoj deci  
Aleksi, Anđeli i Aniti  
S ljubavlju i ponosom*

# **PROCENA VREDNOSTI SELEKTIVNE DISEKCIJE VRATA U TERAPIJI BOLESNIKA SA KARCINOMIMA FARINKSNE I ORALNE REGIJE**

Skoro se navršilo sto godina od kada je zaslugom George Crile-a opisana sistematska ekscizija cervikalnih limfonodusa u cilju hirurškog lečenja bolesnika sa karcinomima glave i vrata. George Crile je 1906. godine opisao operaciju koju je nazvao "radikalna disekcija vrata", zasnovanu na sopstvenom iskustvu i studiji impozantne serije 4500 bolesnika s karcinomima glave i vrata koji su umrli zbog primarnog tumora ili regionalnih metastaza u vratu i samo 1% zbog udaljenih metastaza.

Radikalna disekcija vrata vremenom postaje gotovo standardna procedura za bolesnike kojima je bio potreban hirurški tretman metastatskih depozita u kombinaciji sa uklanjanjem primarnog tumora. U međuvremenu, svima koji su bili angažovani u lečenju bolesnika s karcinomom glave i vrata postalo je jasno da je radikalna disekcija vrata adekvatna u tretiranju velikih palpabilnih limfonodusa, ali i preterano agresivna kako na pacijentima s malim palpabilnim limfonodusima, i naročito na onima bez palpabilnih limfonodusa ili sa visokim rizikom metastaziranja.

Modifikovana radikalna disekcija (MRDV) uklanja "en bloc" iste limfonoduse i limfatike kao i radikalna disekcija, ali očuvanjem jedne ili više nelimfatičkih struktura koje se rutinski uklanjaju radikalnom disekcijom, smanjuje postoperativni morbiditet. Još dalje se otišlo selektivnim disekcijama (SDV) koje preferiraju američki hirurzi glave i vrata. Operacije uključuju selektivno uklanjanje pojedinih grupa limfonodusa sa rizikom metastaze i očuvanje svih nelimfatičkih struktura i preostalih grupa nodusa u slučajevima nodus negativnog vrata. Zagovara se njena primena i u slučajevima nodus pozitivnog vrata. Ovde vladaju velike kontroverze posebno kada je u pitanju grupa bolesnika sa evidentnim metastatskim depozitima u vratu.

Istraživanje je sprovedeno u Institutu za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Istraživanjem je obuhvaćena populacija od 608 bolesnika lečenih u desetogodišnjem periodu od 1. januara 1992. do 31. decembra 2001. godine koji su konzilijarno praćeni najmanje 5 godina po sprovedenoj terapiji. S obzirom da je retrospektivna klinička studija, odnosno longitudinalna studija, izbor ispitanika i obeležja posmatranja izvršen je na osnovu podataka iz istorija bolesti.

U okviru istraživanja formulisane su dve grupe bolesnika. Prvu grupu čine bolesnici sa *klinički nodus negativnim (N0) vratom* kod kojih je u istom aktu izvedena operacija primarnog tumora i SDV. Drugu grupu čine bolesnici sa *klinički nodus pozitivnim (N+) vratom* kod kojih je u istom aktu izvedena operacija primarnog tumora i SDV. Formulisane su dve kontrolne grupe bolesnika. Prvu grupu čine bolesnici sa *klinički nodus negativnim (N0) vratom* kod kojih nije u istom aktu izvedena operacija primarnog tumora i MRDV. Drugu grupu čine bolesnici sa *klinički nodus pozitivnim (N+) vratom* kod kojih je u istom aktu izvedena operacija primarnog tumora i jedna od MRDV.

Većina bolesnika obuhvaćena ovom studijom su 445 (73.2%), muškog i 163 (26.8%) ženskog pola. Prosečno životno doba svih ispitanika je 55.75 godina. Razvoj maligne bolesti u vratu praćen je i analiziran kod primarnih tumora i metastatskih depozita prema kliničkoj klasifikaciji malignih tumora po TNM sistemu, posebno za svaku lokalizaciju. Kod 302 bolesnika sa utvrđenim kategorijama najbrojnija je T2 kategorija (50%), dok su tumori T1 dva puta manje zastupljeni. Ovakav odnos zastupljenosti T1 kategorije u odnosu na T2 i T3 ukazuje na izgubljeno vreme i teškoće u otkrivanju primarnih tumora u navedenim lokalizacijama.

Distribucija nodusa po nivoima vrata, po pravilu, je odgovarala raspodeli nodusa po nodusnim grupama, prema primarnoj lokalizaciji tumora. Ovo je teško tvrditi s obzirom na neuočljive granice nivoa vrata određene tokom hirurške procedure, na prisustvo nodusa sraslih u blok i sraslih sa nelimfatičkim strukturama. Nodusi ispitanika bili su pretežno distribuirani u II, III i IV nivou vrata a prema primarnoj lokalizaciji odgovarali su karcinomima larinksa. Grupe nodusa na ovim nivoima nalaze se duž vene jugularis interne i najčešće su sedište metastaza karcinoma cervikofacijalne regije.

Klinička procena nodusa vrata je neophodna ali je nepouzdana u proceni N0 vrata.

U grupi bolesnika sa klinički nodus negativnim vratom izveden je približno jednak broj unilateralnih SDV i MRDV. Pojedinačno je patohistološki pregledan svaki uzorak disekcije vrata u cilju identifikovanja okultnih metastaza. Postoperativnim patohistološkim pregledom uzoraka disekcija kod bolesnika sa N0 vratom utvrđeno je prisustvo okultnih metastaza kod jedne trećine bolesnika. U našoj studiji našli smo da je procenat otkrivenih okultnih metastaza, MRDV nešto veći u odnosu na otkrivene SDV.

Analizirali smo pojavu recidiva metastaza kod 608 bolesnika kod kojih je izvedena jedna od disekcija vrata u cilju odstranjenja patohistološki verifikovanih i neverifikovanih limfonodusa. Utrdili smo da su se recidivi metastaza pojavili kod 57/319 ( 17.86% ) ispitanika u različitim vremenskim intervalima.

Pratili smo recidive kod SDV, izvedene unilateralne disekcije, i registrovali smo 120/608 (19,7%) recidiva. Kod MRDV pojavio se u 30.6% recidiv, ili dva puta više. Statistički gledano SDV je onkološki efikasnija u kontroli klinički nodus negativnog i nodus pozitivnog vrata,

### **Diskusija**

Pitanje da li lokalizacija primarnog tumora treba da utiče na modalitet disekcija vrata postavlja se od samog početka razvoja hirurgije disekcija. To je vreme kada je radikalna disekcija bila omiljenija od MRDV i SDV i smatralo se da ima bolje terapijske rezultate. Poznato je da su neke lokalizacije karcinoma cervikofacijalne regije prognostički lošije od drugih. Karcinomi hipofarinksa imaju najgoru prognozu ali ona neće biti promenjena primenom agresivnih hirurških tehnika disekcija. Drugim rečima, kod pacijenata sa N0 vratom i karcinomom piriformnog sinusa modifikovana radikalna disekcija nije sigurnija od selektivne disekcije.

U našoj studiji procena preživljavanja bolesnika u cilju vrednovanja SDV vrata nije u prvom planu, jer je preživljavanje kompleksan problem kao što je napred izneto. U ovoj studiji vrednovanje SDV, kao i u brojnim studijama, temelji se na pojavi recidiva metastaza koje se razvijaju postoperativno jer je pojava metastatskog recidiva potvrda nekontrolisane lokoregionalne bolesti. Zbog toga je malo studija koje procenjuju terapijske rezultate već se temelje na proceni rekurentnosti recidiva metastaza.



Svi ovi parametri daju izvesnu prednost SDV u odnosu na MRDV ali se nemože prenebregnuti činjenica da je indikaciono područje selektivne disekcije ograničeno na N0 i N1 kategoriju nodusa.

Ključne reči: Selektivna disekcija vrata, Modifikovana radikalna disekcija vrata, klinički nodus negativan vrat, klinički nodus pozitivan vrat, regionalna metastaza, recidiv metastaze

Medicinske nauke

Otorinolaringologija

## **THE ESTIMATION OF VALUE OF SELECTIVE NECK DISSECTION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CARCINOMAS PHARYNGEAL AND ORAL LOCALISATION**

There has recently been one hundred years since George Crile demonstrated systematic cervical lymph nodes excision for treatment of patients with head and neck carcinoma. In 1906, George Crile has described surgical operation he called “radical neck dissection”, based on his previous experience and a study of impressive group of 4.500 patients with head and neck carcinoma.

Over time, radical neck dissection has become almost standard procedure for patients who required surgical treatment of metastatic deposits combined with primary tumor removal. In the meantime, everyone involved in treatment of patients with head and neck carcinoma began to understand that the radical neck dissection was adequate for treating large palpable lymph nodes, but that it was excessively aggressive in both patients with small palpable lymph nodes, and especially those without palpable lymph nodes or with high risk of metastases.

Modified radical neck dissection (MRND) removes “*en block*” the same lymph nodes and vessels as radical dissection, but by preserving one or more non-lymphatic structures that are being radically removed by radical dissection it decreases postoperative morbidity. Selective neck dissections, which are being preferred by American head and neck surgeons, went even further. Operations include selective removal of individual groups of lymph nodes with risk of metastases and preservation of all non-lymphatic structures and remaining groups of lymph nodes in cases of node-negative neck. Its use in cases of node-positive neck is being advocated as well. There are large controversies in this area, especially in patients with evident metastatic neck deposits.

The research was performed at Clinic for Otolaryngology and Maxillofacial Surgery of Clinical Center of Serbia in Belgrade. The study included 608 patients treated over a ten

year period, from January 1, 1992 to December 31, 2001, who have been followed up for at least 5 years after administered treatment. Having in mind that this was retrospective clinical study, i.e. longitudinal study, the choice of patients and variables was made based on patient records.

Two groups of patients have been established within the study. In first group were the patients with clinically node-negative neck (N0) in which primary tumor surgery and SND have been performed in one act. In the second group were the patients with clinically node-positive neck (N+) in which primary tumor surgery and SND have been performed in one act. Two control groups of patients have been established. In the first group were the patients with clinically node-negative neck (N0) in which primary tumor surgery and MRND have not been performed in one act. In the second group were the patients with clinically node-positive neck (N+) in which primary tumor surgery and one of MRND's have been performed in one act.

The majority of patients included in this study were male 445 (73.2%), while 163 (26.8%) were female. Mean age of all subjects was 55.75 years. The development of cervical malignancy was followed and analyzed in primary tumors and metastatic deposits according to TNM clinical classification of malignant tumors, separately for each localization. Of 608 patients with determined category, the majority were in T2 category (50%), while T1 tumors were two times less frequent. This proportion relationship of T1 category compared to categories T2 and T3 suggests loss of time and difficulties in discovery of primary tumors at mentioned localizations.

As a rule, the distribution of nodes by neck levels corresponded to node distribution by node groups, according to location of primary tumor. This was difficult to determine, due to non-observable boundaries of neck levels determined during surgical procedure, presence of node conglomerates, and of nodes merged with non-lymphatic structures. Subjects' nodes were predominately distributed within I, II, and III neck level, and according to primary localization, they corresponded to pharyngeal carcinoma. The groups of nodes at these levels are positioned along internal jugular vein and most commonly represent the site of metastases of cervicofacial carcinoma.

Clinical evaluation of cervical lymph nodes is necessary, but unreliable in estimation of N0 neck status. Within the group of patients with clinically node-negative neck, approximately equal number of SND and MRND was performed. Each neck dissection sample has been histopathologically examined separately in order to identify occult metastases. Postoperative histopathological evaluation of neck dissection samples from patients with N0 necks has shown the presence of occult metastases in one third of patients. In our study, we found that the percentage of discovered occult metastases among MRND cases was somewhat higher compared to SND.

The occurrence of metastases recurrence has been analyzed in 608 patients who underwent one type of neck dissection in order to remove histopathologically verified and non-verified lymph nodes. It has been observed that recurrent metastases have occurred in 120/608 (19,7%) subjects at various time intervals

The question whether localization of primary tumor should influence the choice of modality of neck dissection is being asked from the beginning of development of dissection surgery. It was during the time when radical dissection was preferred to MRND and SND and when it was considered to provide better therapeutic results. It is well known that cervicofacial carcinoma of certain locations has worse prognosis compared to other locations. Carcinoma of hypopharynx has the worst prognosis, but this prognosis will not be altered by aggressive surgical dissection techniques. In other words, in patients with N0 neck and pyriform sinus carcinoma, modified radical dissection will not provide much better results compared to selective dissection.

The occurrence of metastases recurrence has been followed in SND group in which unilateral dissections have been performed, and there has been 14.3% cases of recurrence registered. This was compared to recurrence in MRND group, where there were 30.6% of cases, or two times more.

In our study, the estimate of patient survival with purpose of validation of SND was not in focus, as survival is more complex issue, as previously mentioned. In our study, as well as in numerous other studies, the validation of SND was based on recurrence of metastases that occur after surgery, as occurrence of metastatic recurrence is a confirmation

of uncontrolled local/regional disease. Therefore, there are few studies that evaluate treatment results, but are more based on evaluation of recurrence of metastases.

All these parameters favor SND over MRND, but the fact that window of indications for selective dissections is limited to N0 and N1 node category cannot be overlooked.

Key words: Selectiv neck dissection, Modified radical neck dissection, clinical nodus negative neck, clinival nodus positive neck, regional metastases, recurrence of metastases

Medical Science

Otorhynolaryngology

# SADRŽAJ

<b>I UVOD</b> .....	1
1. Anatomija vrata .....	4
1.1. Mišići vrata .....	5
1.1.1. Potkožni sloj mišića vrata .....	5
1.1.2. Površinski sloj mišića .....	5
1.1.3. Srednji sloj mišića vrata .....	5
1.1.4. Duboko sloj mišića vrata .....	6
1.2. Fascije prednje strane vrata .....	7
1.2.1. Površinska fascija vrata .....	8
1.2.2. Duboka fascija vrata .....	8
1.3. Međufascijski prostori vrata .....	9
1.3.1. Suprasternalni prostor .....	9
1.3.2. Podvilični prostor .....	9
1.3.3. Visceralni prostor vrata .....	10
1.3.4. Retrovisceralni prostor vrata .....	10
1.3.5. Karotidni omotač .....	10
1.4. Topografska anatomija vrata .....	11
1.5. Limfni sistem vrata .....	13
1.5.1. Nivoi vrata .....	19
1.5.2. Podela nodusa po nivoima vrata .....	20
1.5.3. Klinička klasifikacija nodusa po TNM sistemu .....	21
1.5.4. Definicija nodusa po grupama .....	22
1.6. Razvoj disekcija vrata .....	25
1.7. Klasifikacija disekcija vrata .....	31
1.8. Selektivna disekcija vrata. Indikacije – kada i gde? .....	35
1.9. Selektivna disekcija vrata i klinički N0 vrat .....	37
<b>II. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	44
<b>III. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA</b> .....	46
<b>IV. REZULTATI ISTRAŽIVANJA</b> .....	50
IV 1 Kliničke karakteristike bolesnika .....	50
IV 2 Analiza disekcija vrata kod klinički nodus pozitivnog vrata (N+) .....	58
IV 3 Analiza disekcija vrata kod klinički nodus negativnog vrata (N0) .....	61
IV 4 Provera potrebe i vrednost radioterapije kod selektivne disekcije vrata .....	64
IV 5 Provera onkološke vrednosti selektivne disekcije vrata kroz regionalnu kontrolu bolesti .....	67
IV 6 Analiza kumulativne verovatnoće preživljavanja bolesnika .....	73
<b>V. DISKUSIJA</b> .....	83
<b>VI. ZAKLJUČCI</b> .....	98
<b>LITERATURA</b> .....	103

## I U V O D

Savremena klinička istraživanja u cilju lečenja bolesnika sa karcinomima glave i vrata odvijaju se u dva pravca. Jedan je iznalaženje i uvođenje novih, a drugi je usavršavanje i poboljšanje postojećih metoda lečenja. Primarni cilj u terapiji bolesnika sa malignim tumorima od uvek je bila lokoregionalna kontrola maligne bolesti, zasnovana na onkološkoj doktrini i utrđenom pravilu o imedijatnom lečenju metastaza sa primarnim karcinomom. Kontrola se odnosi na primarni tumor i na metastatske depozite u limfonodusima<sup>1,2,3</sup>.

Nekontrolisana regionalna bolest često je nerešiv problem i veliki izazov u terapiji karcinoma glave i vrata, a posebno karcinoma farinksne i oralne regije, pošto je neuporedivo lakše kontrolisati primarni karcinom nego otkriti i kontrolisati metastatske depozite u nodusima vrata.

Prošlo je više od sto godina od kada je zaslugom *George Crile-a* opisana sistematska ekscizija cervikalnih limfonodusa u cilju hirurškog lečenja bolesnika sa karcinomima glave i vrata. *George Crile* je 1906. godine opisao operaciju koju je nazvao "*radikalna disekcija vrata*", zasnovanu na sopstvenom iskustvu. *Crile G.* je verovao da bi moglo doći do većeg broja izlečenja ukoliko se limfatici uklone radikalno, kao celina u bloku. Tvrdio je da je ključ operacije ekscizija unutrašnje jugularne vene i njenih adneksnih tkiva, s obzirom na najčešću zahvaćenost metastatskim depozitima jugularnog lanca limfonodusa.

U prvim decenijama XX veka hirurgija glave i vrata nije značajno napredovala. Termin hirurgija glave i vrata veoma malo je značio u Sjedinjenim Državama, sve dok ga, četrdesetih godina *Hayes Martin*, koga bez preterivanja možemo smatrati ocem savremene hirurgije glave i vrata, nije promovisao i definisao opseg ove specijalnosti.

Razvoj disekcije vrata u Evropi i latinomeričkim zemljama imao je gotovo isti tok kao i u Sjedinjenim Državama u prvoj polovini XX veka: uprkos poznavanju *Crile-ovog* rada, disekcija vrata nije bila u širokoj primeni. Pedesetih i šezdesetih godina prošlog veka *Pietrantonio L. i Bocca E.* u Italiji, *Tapia G. i Rodrigez S.* u Španiji, *Stell P.M.* u Velikoj Britaniji, kao i *Leroux-Robert J. i Guerrier Y.* u Francuskoj, *Denecke i*

*Mündernich K.* u Nemačkoj popularizuju hirurgiju cervikalnih metastaza. A sredinom prošlog veka, *Alonso J.* u Urugvaju i posebno *Osveldo Suarez* u Argentini nosioci su razvoja radikalne disekcije vrata.

Terapija bolesnika sa malignim tumorima glave i vrata u Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu, utemeljena sedamdesetih godina prošlog veka u punom je zamahu. Iz tih godina potekao je savremen pristup cervikalnim metastazama, od afirmacije i utemeljenja radikalne disekcije vrata, do uvođenja "funkcionalne" disekcije vrata, pa do prihvatanja koncepcije i uvođenja modifikovane radikalne disekcije i posebno selektivnih disekcija vrata<sup>4,5,6,7,8</sup>.

Radikalna disekcija vrata s vremenom je postala glavno uporište i standardna metoda u onkološkoj kontroli cervikalnih metastaza i nikada se ne bi dovodila u pitanje njena vrednost kada bi u potpunosti bila onkološki sigurna procedura<sup>9,10</sup>. S obzirom na izvesnu onkološku nesigurnost, kao i godinama uočavani postoperativni morbiditet koji se ogleda u značajnim funkcijskim poremećajima, nametala se potreba za usavršavanjem i poboljšavanjem postojeće procedure radikalne disekcije vrata<sup>11,12,13</sup>. Javila se ideja o usavršavanju klasične radikalne disekcije vrata s ciljem da se ograniči postoperativni morbiditet a koji ne bi imao negativan uticaj na onkološku radikalnost i kontrolu lokoregionalne bolesti<sup>14,15</sup>. Iz ovih zahteva proisteklo je formulisanje koncepcije modifikovane radikalne disekcije vrata s ciljem da se sačuvaju jedna ili više nelimfatičkih struktura a da se odstrane limfatici vrata "en block" kao kod radikalne disekcije vrata. Duh i smisao modifikovanih disekcija vrata prema brojnim istraživačima sadržan je u koncepciji očuvanja svih nelimfatičkih struktura vrata uz postizanje iste onkološke radikalnosti kao sa radikalnom disekcijom vrata<sup>16,17,18</sup>.

Još dalje se otišlo početkom osamdesetih godina prošlog veka promovisanjem selektivnih disekcija vrata od strane hirurga glave i vrata u Sjedinjenim državama<sup>19,20,21,22</sup>. Selektivna disekcija vrata podrazumeva bilo koji tip cervikalne limfadenektomije kojom se čuva jedna ili više grupa limfonodusa, odnosno ekcidiraju se limfonodusi iz jednog, dva ili više nivoa vrata, ali ne iz svih nivoa kao što se sprovodi kod modifikovanih radikalnih disekcija vrata.

Savremeni pogledi na klinički nodus negativna vrat (N0) kod karcinoma cervikofacijalne regije veoma su kontroverzni u dijagnostičkom i terapijskom



pogledu<sup>29,30,31</sup>. Procena klinički nodus negativnog vrata je teška i često sa pogrešnim zaključkom. Smatra se da je palpacijom vrata donet zaključak za N0 kategoriju pogrešan u oko 20%, čak i do 50% što značajno kompromituje procenu<sup>32</sup>. Napredak u tehnikama vizuelizacije smanjio je stopu grešaka u određivanju oboljenja vrata kada se mali nodusi ne mogu utvrditi palpacijom ističu brojni autori.

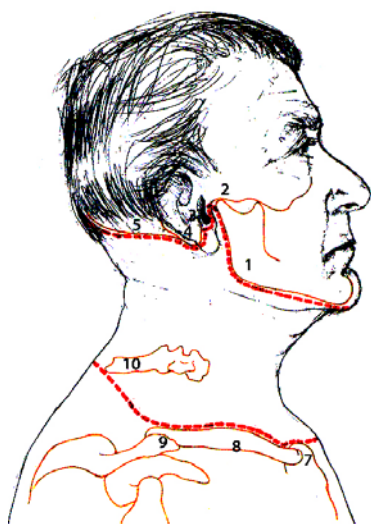
Jedna od velikih dilema u onkohirurgiji karcinoma cervikofacijalne regije je terapijski pristup klinički nodus negativnom vratu (N0) sa verifikovanim primarnim karcinomom, s obzirom da su okultne metastaze često skrivene u nodusima klinički negativnog vrata. Od procene klinički nodus negativnog vrata (N0) još je teže proceniti prisustvo okultnih metastaza u klinički negativnom vratu koje se prema velikom broju autora nalaze u pojedinim primarnim loaklizacijama karcinoma od 10 do 50% i više procenata<sup>33,34,35</sup>.

Pored svega poznatog postavlje se pitanje da li vrat bez klinički verifikovanih depozita u limfonodusima treba lečiti ili čekati i da li je selektivna disekcija vrata onkološki adekvatna terapijska procedura<sup>36</sup>. Odgovor bi se sadržao u pitanju: da li postoji mikroskopski prisutna bolest u limfonodusima koja opravdava terapiju? Takođe se nameće pitanje da li je selektivna disekcija vrata onkološki radikalna procedura kod klinički pozitivnog vrata (N+) u odnosu na različite N kategorije limfonodusa.

## 1. ANATOMIJA VRATA

Vrat je deo pokretni deo ljudskog tela koji povezivajući je sa trupom, omogućava njeno pokretanje. Vrat predstavlja vitalnu i funkcionalnu vezu između organa trupa i glave. Nesmetana pokretljivost, bez poremećaja organa smeštenih u vratu, omogućena je anatomskim i fiziološkim sklopom sedam cervikalnih pršljenova i s nekoliko grupa mišića. Uobičajeno je cilindričnog oblika, konstantne dužine i različitog dijametra. Pogrešan je izraz dugačak/kratak vrat. Dužina vrata zavisi od cervikalnih vratnih pršljenova a tu nema značajnih varijacija. Obrnuto od dužine, širina vrata u mnogo čemu zavisi od mišićne razvijenosti i količine masnog tkiva .

Vrat obuhvata sve meke strukture u području vratne kičme od glave do grudnog koša i ramena. Gornja granica se proteže od brade duž donje ivice tela mandibule, zadnje strane zigomatičnih lukova, prednjedonjih ivica spoljašnjeg slušnog hodnika, mastoidnog nastavka, gornje nuhealne linije pa sve do spoljašnje okcipitalne protuberancije. Donju granicu prema trupu čini linija koja se pruža gornjom ivicom grudne i ključne kosti, akromioklavikularni zglob i imaginarna linija koja spaja akromioklavikularni zglob sa spinalnim procesusom sedmog vratnog pršljena.



SLIKA 1. ŠEMATSKI PRIKAZ  
GRANICA VRATA

Kroz vrat prolaze važni sistemi koji povezuju organe smeštene u glavi s onim koji leže u trupu i ekstremitetima. Kroz *canalis vertebralis* prolazi vratni deo kičmene moždine; od koje polaze motorni i autonomni živci a ulaze periferni senzitivni živci. Vegetativni nervni sistem takođe prolazi kroz vrat smešten s obe strane vratnih pršljenova. Takođe kroz vrat, ispred kičme, prolaze dve neparne cevi; donji deo ždrela koji se nastavlja u jednjak, i grkljan koji se nastavlja u dušnik. S obe strane ovih cevi nalaze se vaskularno - nervni snopovi vrata, kao i limfni sudovi i limfonodusi.

## 1.1. MIŠIĆI VRATA

Mišići vrata podeljeni su kičmenim stubom na prednje i zadnje. U zadnje vratne mišiće spadaju gornji delovi leđnih mišića koji nisu od interesa za disekciju vrata.

Prednji vratni mišići raspoređeni su u četiri sloja: potkožni, površinski, srednji i duboki sloj.

### 1.1.1. POTKOŽNI SLOJ MIŠIĆA VRATA

*Platysma* kao jedini mišić potkožnog sloja pruža se od donje ivice tela mandibule naniže preko ključne kosti do grudne kosti i sve do akromiona lopatice. Inervisan je vratnom granom facijalnog živca.

### 1.1.2. POVRŠINSKI SLOJ MIŠIĆA VRATA

Površinski sloj zastupljena je parnim sternokleidomastoidnim mišićem. Obavijen je površinskim listom duboke fascije vrata i ističe se kao centralna struktura u hirurškoj anatomiji vrata. Pripaja se svojim donjim krajem pomoću dva odvojena snopa na prednjoj strani *manubrium sterni* i na gornjoj strani unutrašnjeg kraja *claviculae*. Odatle se pruža koso naviše i nazad i završava na spoljnoj strani *processus mastoideus-a* i na *linea nuchae superior* potiljačne kosti. Svojom dubokom stranom prekriva velike krvne sudove vrata, vagus i duboke grane cervikalnog plexusa. Između njegova dva donja kraka krvni sudovi i vagus su otkriveni. Mišić ima dvojnju inervaciju, kao i trpezijus, od akcesornog živca i druge anastomotične zamke. Pri jednostranoj kontrakciji ovaj mišić pregiba glavu na istu stranu, a lice okreće na suprotnu. Pri obostranoj kontrakciji pregiba glavu. Resekcija sternokleidomastoideusa pri disekcijama obezbeđuje dobru preglednost operativnog područja i olakšava ispražnjenje vrata ali postoperativno nastaju funkcijski i kozmetički poremećaji. Zbog toga se ovaj mišić sve više čuva kod modifikovanih i selektivnih disekcija vrata.

### 1.1.3. SREDNJI SLOJ MIŠIĆA VRATA

Srednji sloj sastoji se od četiri pothoidna i četiri nathoidna mišića. Od izuzetnog značaja je dobro poznavanje srednjeg sloja mišića jer pojedini mišići ovog sloja predstavljaju anatomske granice za nivoe vrata i grupe limfonodusa što je od

krucijalnog značaja kod izvođenja selektivnih disekcija vrata.

**Pothoidni mišići** su: *m.sternohyoideus*, *m.sternothyroideus*, *m. thyrohyoideus* i *m. omohyoideus*. Inervisani su vlaknima koja preko *ansa cervicalis* dolaze iz prednjih grana prva tri cervikalna živca. Nalaze se odmah ispod površinskog lista duboke fascije. Njihova primarna uloga je stabilizacija hoidne kosti i larinksa pri gutanju i govoru. Omohoidni mišić je od posebnog hirurškoanatomskog značaja jer pružanjem kroz vrat svog donjeg trbuha, do lopatične kosti, i gornjeg trbuha do donje ivice hoidne kosti, učestvuje u izgradnji karotidnog, omoklavikularnog i okcipitalnog trougla. Donji trbuh je delimično prekriven trapezijusom, i ukršta skalenske mišiće, brahijalni plexus, unutrašnju jugularnu venu, karotidnu arteriju, sternotiroidni i tirohoidni mišić.

**Nathoidni mišići** su: *m.digastricus*, *m. mylohyoideus*, *m.geniohyoideus* i *m.stylohyoideus*. Ovi mišići su inervisani od kranijalnih živaca. Nathoidni mišići svojim tonusom drže grkljan i odupiru se dejstvu zemljine teže i elasticiteta dušnika koji ga vuku nadole. Prednji trbuh digastrikusa i milohioideusa su inervisani od *n.mandibularis*, a stilohioideus i zadnji trbuh digastrikusa od *n.facialis*, dok je geniohioideus inervisan od *n.hypoglossus-a*. Digastrični mišić je veoma bitan u hirurško anatomskom smislu jer učestvuje u izgradnji submandibularnog i dva podjezična trougla a iza njega se nalazi *n.hypoglossus*, čija identifikacija i prezervacija u toku izvođenja operativnog zahvata je veoma bitna da bi se izbegle komplikacije. Mišić se pruža svojim prednjim trbuhom od *fossa digastrica* tela donje vilice do tela hoidne kosti gde se pričvršćuje međutrbušnom tetivom, a odatle se pruža zadnji trbuh do *incisura mastoidea*. Sa svoja dva trbuha i tetivom zaklapa tup ugao, koji je otvoren naviše i sa telom donje vilice ograničava *trigonum submandibulare*, u kome je smeštena podvilična žlezda sa okolnim limfonodusima i krvnim sudovima. Dno ovog trougla gradi *m.mylohyoideus*. Neposredno iznad hoidne kosti nalaze se dva manja jezična trougla: *trigonum linguale anterius* - Pirogoff i *trigonum linguale posterius* - Bécclard. Ova dva trougla su važna jer predstavljaju mesto gde se najlakše pristupa lingvalnoj arteriji, a i gornju granicu prednjeg trougla čini *n. hypoglossus* čiju povredu svakako treba izbeći za vreme izvođenja operacije.

#### 1.1.4. DUBOKI SLOJ MIŠIĆA VRATA

Duboki sloj mišića sačinjavaju dve grupe: pretkičmeni (*m.rectus capitis*

*anterior, m.longus capitis i m.longus colli*) i skalenski (*m.scalenus anterior, medius et posterior*) mišići. Obe grupe mišića su inervisane od *plexus cervicalis-a*.

Mišići vrata, vaskularnonervni snopovi i cervikalni deo vazdušnih i digestivnih puteva obavijeni su listovima cervikalne fascije koja je u pogledu svog oblika prilično složena, a koja svojim fascijskim nastavcima obrazuje sudovne i organske lože i međufascijske prostore u kojima su smešteni nodusi i limfatici vrata. Fascije i međufascijski prostori vrata sa onkološkog i hirurškog aspekta su od prvorazrednog značaja u modernoj koncepciji ispražnjenja vrata a posebno u koncepciji *selektivne disekcije* vrata.

## **1.2. FASCIJE PREDNJE STRANE VRATA**

Savremena hirurška terapija metastatskih depozita limfonodusa vrata zasniva se na dobrom poznavanju fascija i međufascijskih prostora u vratu, kao i raspodeli nelimfatičkih vaskularnih i neuralnih struktura, rastresitog vezivnog i masnog tkiva i posebno limfatičkih struktura tj. limfatika i limfonodusa u međufascijskim prostorima.

Postoje neslaganja o broju i nomenklaturi cervikalnih fascija. Prema klasičnim evropskim anatomima postoje tri fascije prednje strane vrata: površinska, srednja i duboka. Anglosaksonski autori opisuju dve: površinsku i duboku, a duboka ima dva lista: površinski list i prevertebralni list. Fascijske strukture ograničavaju svojim slojevima, pripojima i produžetcima međufascijske prostore formirajući sedam - osam međufascijskih odeljaka s neurovaskularnim strukturama, vezivnim i masnim tkivom, limfaticima i limfonodusima. Fascijski listovi razapeti su između koštanih i mišićnih struktura, obavijajući u tanjem ili debljem sloju pojedinačno mišiće ili grupe mišića. *Bocca* je objavio veliku anatomsku studiju vrata u kojoj su prikazali cervikalnu anatomiju, posebno fascija i međufascijskih odeljaka, kojom su dati temelji funkcionalnoj hirurgiji vrata<sup>37</sup>.

Ukazali smo da postoji više anatomskih opisa fascija prednje strane vrata. Iz praktičnih hirurških razloga razmotrićemo podelu na dve fascije: površinsku i duboku fasciju vrata. Duboka fascija je ključni element za disekcije vrata, posebno za funkcionalnu, odnosno modifikovanu radikalnu i selektivne disekcije.

### 1.2.1 POVRŠINSKA FASCIJA VRATA

Površinska fascija vrata prostire se od zigomatične kosti do ključne kosti, obuhvatajući veoma tankim slojem platizmu u vratu i mimične mišiće na licu . U subkutanom vezivnom tkivu prednjeg dela vrata platizma se može prepoznati i odvojiti kao poseban sloj ili podići s kožom vrata pri disekciji. Postoji prostor između površinske fascije i površinskog lista duboke fascije koji omogućava nesmetane pokrete kože i dubljih struktura. Ovaj je prostor ispod platizme i kroz njega treba praviti rez za odizanje kožnih režnjeva kod funkcionalne i selektivnih disekcija ali i kod drugih hirurških procedura u vratu.

### 1.2.2.DUBOKA FASCIJA VRATA

Duboka fascija vrata obavlja ceo vrat, uključujući brojne strukture i gradi fascijalne omotače infrahioidnim i suprahioidnim mišićima i prekriva i omotava duboke mišiće vrata, predkičmene i skalenske grupe. Duboka fascija je sastavljena iz dva lista: površinskog i dubokog koji se češće zove prevertebralni. Karotidni omotač koji je važna hirurška struktura nalazi se između ova dva lista.

**Površinski list duboke fascije**, poznat još kao prednja fascija u celosti obavlja vrat kao okovratnik, izuzev kože, platizme i površinske fascije vrata. Fascija se kranijalno pripaja na okcipitalnoj protuberanciji, mastoidu, kapsuli parotisa, uglu i telu mandibule do simfize. Nastavlja se na isti način na suprotnoj strani. Donja granica pripoja su sternum, gornja ivica *claviculae*, *acromion* i *spina scapulae*. Pozadi se pripaja na spinalne procesuse vratnih pršljenova i *ligamentum nuchae*. Napred se prostire gore od mandibule, preko hioidne kosti do sternuma. Površinski list je znatno deblji u predelu gornje trećine sternokleidomastoideusa gde je srastao sa kožom. U njegovoj duplikaturi nalaze se *v.jugularis externa*, *n.auricularis magnus* i *n.cutaneus colli*. Na dva mesta površinski list duboke fascije je bilaminaran. U suprasternalnoj regiji, na sredini donje granice iznad manubrijuma, list se razdvaja na dva sloja. Prostor nastao na ovaj način poznat je kao Burns-ov suprasternalni prostor kroz koji prelaze srednju liniju vrata anastomoze krvnih sudova. Idući od pozadi put napred površinski list se deli i potpuno obavlja trapezijus i deo omohioideusa pa prelazi napred kroz lateralni trougao i obavlja sternokleidomastoideus.

**Prevertebralni list duboke fascije** kao i površinski list

vezuje se pozadi i gore za spinalne procesuse vratnih pršljenova i *ligamentum nuchae*. Gornja granica je baza lobanje u području jugularnog otvora (*foramen jugulare*) i karotidnog kanala (*canalis caroticus*). Ova fascija se pruža od bazilarnog dela lobanje bočno do tuberkuluma transferzalnih nastavaka svih cervikalnih pršljenova a dole do trećeg torakalnog pršljena i nastavlja duž prednje površine kičmenog stuba u zadnji medijastinum. Ovaj list prekriva mišiće zadnje strane vrata koji se nalaze odmah ispod trapezijusa i obostrano se identifikuje kao fascija spleniusa, levatora skapule, skelenskih mišića, longusa colli i važnih neuralnih struktura. Cervikalni i brahijalni plexus kao i trunkus simpatikus su obmotani prevertebralnom fascijom koja u stvari formira pod lateralnog trougla vrata. Kao produžetak fascije skalenskih mišića, prevertebralna fascija obavija brahijalni plexus i nastavlja kao omotač nerava i krvnih sudova, arterije i vene subklavije, do aksile kao infudibularni aksilarni omotač. U lateralnom trouglu vrata, između površnog sloja duboke fascije koji formira krov i prevertebralne fascije koja formira pod, u rastresiom vezivnom i masnom tkivu nalaze se neurovaskularne strukture, uključujući akcesorni nerv, grane cervikalnog plexusa, brojne male arterije i vene kao i brojne limfatike i limfonoduse.

### **1.3. MEĐUFASCIJSKI PROSTORI VRATA**

Međufascijski prostori vrata nalaze se između opisanih vratnih fascija. Ovi prostori omogućavaju pomeranje i klizanje mišića i organa prednje strane vrata. U ovim prostorima se nalazi i značajan broj limfnih nodusa koje treba ukloniti prilikom izvođenja selektivnih disekcija vrata. Najvažniji međufascijski prostori su suprasternalni prostor, podvilični prostor, visceralni prostor, retrovisceralni prostor i karotidni omotač.

#### **1.3.1. SUPRASTERNALNI PROSTOR**

Uzan međufascijalni prostor neposredno iznad manubrijuma grudne kosti. Prednji zid gradi lamina superficialis a zadnji zid lamina pretrachealis. U ovom prostoru se nalaze prednja jugularna vena, nekoliko limfnih nodusa.

#### **1.3.2. PODVILIČNI PROSTOR**

Obrazuje ga duplikatura površinskog lista vratne fascije, mišići i donji deo tela donje vilice. Podvilična loža je skoro u celosti ispunjena podviličnom pljuvačnom

žlezdom uz koju leži 6-7 limfnih nodusa. Pored limfatičkih struktura tu prolaze i *a.facialis*, *v.facialis*, *v.comitans n.hypoglossi* i *n.hypoglossus*.

### 1.3.3. VISCERALNI PROSTOR

Organski prostor se nalazi između predtrahealnog i prevertebralnog lista vratne fascije. Organski prostor ispunjavaju tiroidna žlezda, grkljan, dušnik, ždrelo i jednjak.

### 1.3.4. RETROVISCERALNI PROSTOR

Prostor koji leži iza ždrelo i jednjaka a isperd kičmenog stuba. U ovom prostoru nalaze se 2-3 zaždrelna limfo nodusa i rastersito vezivno tkivo.

### 1.3.5. KAROTIDNI OMOTAČ

Posebno treba ukazati na vaskularni ili karotidni omotač koji leži između površinskog i prevertebralnog lista duboke fascije vrata. Njega formiraju produžetci vezivnog tkiva duboke površine površinskog lista duboke fascije vrata. Omotač se prostire od baze lobanje do korena vrata.

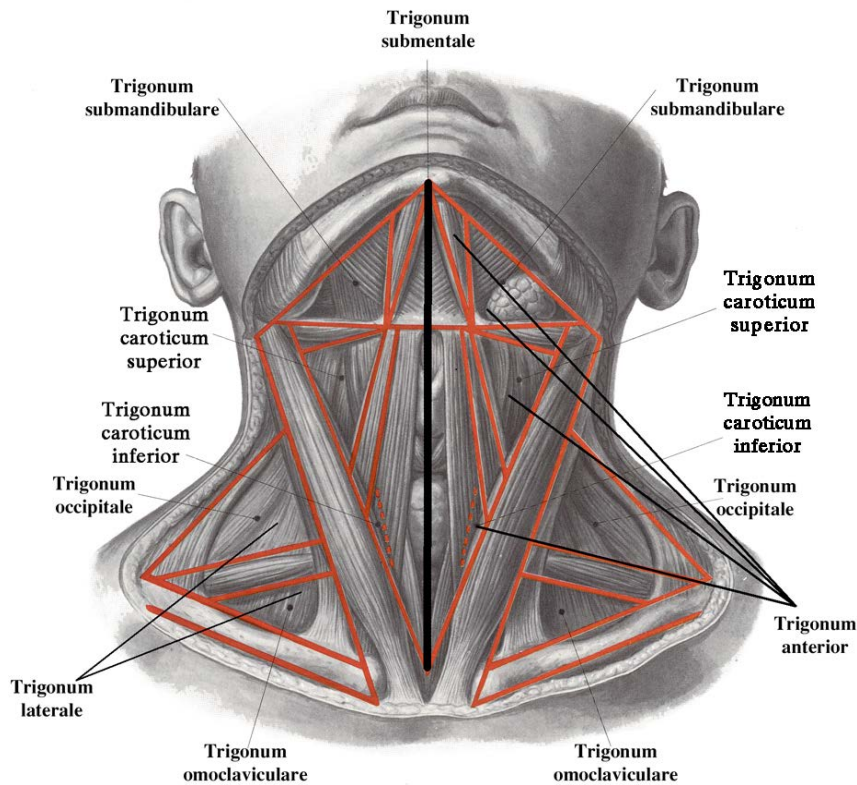
U nezavisnom odeljku su unutrašnja jugularna vena, karotida, vagus i *ansa cervicalis*. Vena i arterija kao i živac okruženi su svaki za sebe još po jednim omotačem od labavog ćelijskog tkiva. Dok arterijski omotač nije spojen sa fascijskim zidovima vaskularnog omotača, dotle je omotač vene jugularis čvrsto vezan svojim prednjim i spoljnim zidom za površinski list duboke fascije vrata. Ovaj spoj između fascije vrata i zida unutrašnje jugularne vene fiziološki je značajan za vensku cirkulaciju vrata. U vezi je sa dejstvom omohioidnog mišića u zatezanju površinskog lista duboke fascije razapete između oba omohioideusa. Zatezanjem fascije istovremeno se povlače zidovi velikih vena u vratu i sprečava njihovo spljoštavanje prilikom pokretanja glave. Ova korisna fiziološka akcija omohioideusa postaje opasna pri povredi vene i hirurškom zahvatu, ako se vena prereže pre podvezivanja. Presek vene zjapi otvoren pa može doći do smrtonosne vazdušne embolije.



## 1.4. TOPOGRAFSKA ANATOMIJA VRATA

U koncepciji hirurškog ispražnjenja vrata u terapiji malignih tumora gornjih aerodigestivnih puteva od presudnog značaja je poznavanje topografski odnosa u vratu i sedišta njegovih limfatika. Prema reljefu velikih vratnih mišića, i nekih manjih, koji se ističu ispod kože, vrat je podeljen na dva velika regiona i nekoliko manjih. U topografskom smislu sternokleidomastoidni mišić i karotidni omotač dele svaku stranu vrata na dva regiona. Ovi regiona su poznati kao prednji i lateralni trougao vrata (Slika 2).

**P r e d n j i t r o u g a o** - Ograničen je lateralno prednjom ivicom sternokleidomastoideusa, gore donjom ivicom mandibule a medijalno srednjom ventralnom linijom, od simfize mandibule gore, do suprasternalne jame dole. Zadnji trbuh digastrikusa i gornji trbuh omohioideusa dele ovaj trougao na nekoliko manjih trouglova: submentalni, submandibularni, karotidni i mišićni.



SLIKA 2. TOPOGRAFSKA PODELA VRATA NA TRIGONUME

**Submentalni trougao** je prostor ograničen s obe strane prednjim trbuhom digastrikusa, pozadi telom hioidne kosti a spređa donjom ivicom mandibule. Pod

submentalnog trougla sačinjava milohioidni mišić. Prostor ispunjava masno tkivo i limfonodusi.

**Submandibularni trougao** ograničen je sa svake strane donjom ivicom mandibule, prednjim i zadnjim trbuhom digastrikusa. Pod trougla sačinjavaju od spreda ka pozadi mišići: milohioideus, hioglosus i konstriktor farinksa. Milohioidni mišić deli ovaj trougao dalje, na supramilohioidni i inframilohioidni prostor. U supramilohioidnom prostoru smeštena je sublingvalna žlezda i limfonodusi. U inframilohioidnom prostoru nalazi se submandibularna žlezda sa varijabilnim brojem limfonodusa. Kroz ovaj trougao prolaze lingvalni nerv i hipoglosus kao i deo arterije i vene facijalis i arterije submentalis.

**Karotidni trougao**, poznat još kao gornji karotidni trougao, ograničen je zadnjim trbuhom digastrikusa gore, gornjim trbuhom omohioideusa napred a pozadi prednjom ivicom sternokleidomastoideusa. Karotidni trougao predstavlja važnu tačku za hirurški pristup karotidnom sistemu. U ovom trouglu zajednička karotidna arterija se deli na unutrašnju i spoljašnju granu u visini gornje ivice tiroidne hrskavice. Mnoge značajne strukture, kao zajednička karotida, unutrašnja jugularna vena, vagus i simpatičko stablo leže unutar ovog prostora. U donjem delu karotidnog trougla zajednička karotidna arterija je postavljena medijalno, vena jugularis lateralno a vagus i cervikalna nervna zamka ( *ansa cervicalis* ) pozadi. Brojni duboki limfonodusi nalaze se duž unutrašnje jugularne vene, između vene i karotide, unutar karotidnog omotača.

**Mišićni trougao**, ili donji karotidni trougao, ograničen je gore gornjim trbuhom omohioideusa, pozadi prednjom ivicom sternokleidomastoideusa, napred medijalnom linijom vrata. Sadrži infrahioidne mišiće, tiroidnu i paratiroidnu žlezdu, traheju i jednjak.

**Z a d n j i t r o u g a o** - ograničen je napred zadnjom ivicom sternokleidomastoideusa, pozadi prednjom ivicom trapezijusa a dole srednjom trećinom klavikule. Pod zadnjeg trougla čine gornji i donji *m.splenius capitis*, *m. levator scapulae* i srednji i zadnji *m.scalenus*. Donji trbuh omohioideusa prelazi preko ovog prostora i deli ga na dva manja trougla, okcipitalni i omoklavikularni.

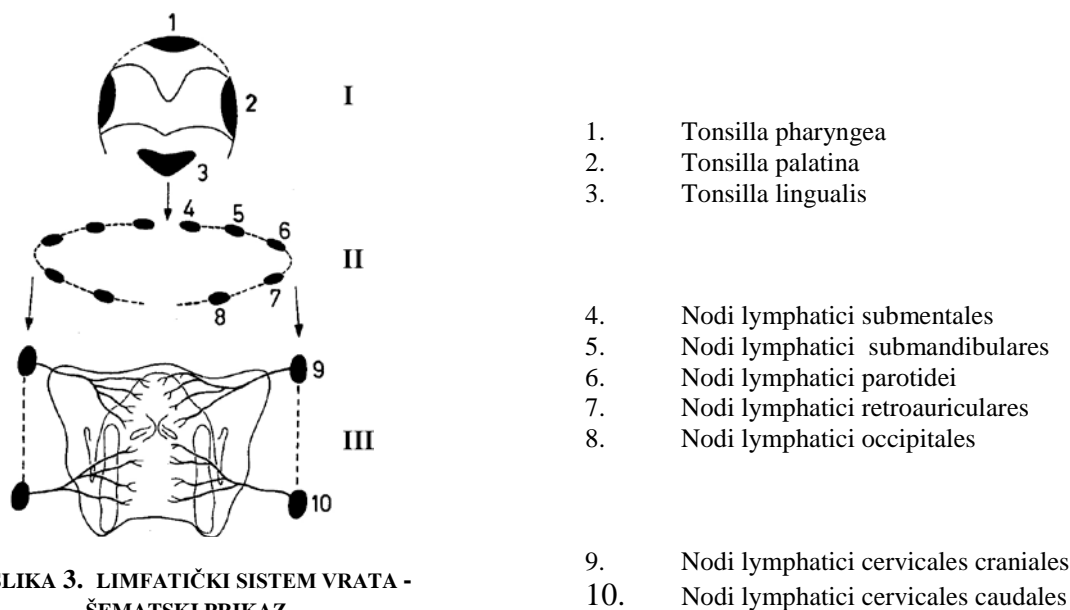
**Okcipitalni trougao** je iznad donjeg trbuha omohioideusa i kroz ovaj prostor prolazi akcesorni živac i delovi cervikalnog i brahijalnog plaksusa. Okcipitalna arterija

prolazi kroz gornji deo trougla.

**Omoklavikularni trougao** je ispod donjeg trbuha omohioideusa i odgovara supraklavikularnoj jami.

## 1.5. LIMFNI SISTEM VRATA

Limfni sistem vrata sastoji se iz limfnih nodusa i mreže limfnih kanala koji ih povezuju. Jedan od prvih koji je detaljno opisao limfne noduse, njihov broj, varijacije oblika i veličine, i limfnu drenažu pojedinih područja bio je *Bartels*<sup>38</sup>. U izučavanju morfologije limfatičnog sistema glave i vrata veoma veliki doprinos su dali *Rouviér i Taillens* kako od fundamentalnog tako i od kliničkog značaja za savremenu hirurgiju glave i vrata<sup>39,40</sup>. Proučavanju limfnog sistema vrata doprineli su i *Pietrantonisa saradnicima, Porta, Krmpotič, Fisch i Kambić*<sup>41,42,43,44,45</sup>.



SLIKA 3. LIMFATIČKI SISTEM VRATA - ŠEMATSKI PRIKAZ

I Waldayer-ov prsten

II Pericervikalni limfatički krug

III Cervikalni limfni nodusi

Podaci o broju i rasporedu limfonodusa u telu nisu usaglašeni. *Drinker i Joffey*, saopštavaju da se od oko 800 limfonodusa u telu čoveka blizu 300 nalazi u vratu<sup>46</sup>. *Lennert* pak smatra da su od oko 400 prepoznatljivih limfonodusa dve trećine smeštene u vratu<sup>47</sup>. *Zechner* tvrdi da se u vratu nalazi trećina svih limfnih nodusa<sup>48</sup>. *Savoury i Gluckman* smatra ju da ih je oko 30% locirano u vratu<sup>49</sup>.

S obzirom na iznete podatke o broju limfonodusa u području vrata dolazi se do zaključka da je radikalna disekcija vrata sa hirurškog i onkološkog aspekta veoma ozbiljan i težak operativni poduhvat koji zahteva ekstirpaciju oko 150 i više nodusa pri unilateralnoj, a dva puta više pri bilateralnoj radikalnoj disekciji. Zbog toga je izučavanje i sistematizacija limfonodusa jedan od temelja onkološke hirurgije vrata koje traje do današnjih dana. Limfni nodusi nisu konstantne formacije ni po strukturi ni po obliku, veličini, broju i položaju. Oni se pojavljuju, postoje neko vreme a potom često isčeznu. Novi limfonodusi mogu se pojaviti u bilo koje doba i na bilo kojem mestu u difuznom limfnom tkivu, posebno u vratu. Prema istraživanjima *Williams i Warwick* limfatici vrata ne razlikuju se po svojim morfološkim osobinama od onih u drugim delovima tela <sup>50</sup>.

*Bartels* je prvi razvrstao limfonoduse po grupama <sup>38</sup>. Po njemu se u oblasti glave, odnosno vrata, nalazi nekoliko grupa.

**PERICERVIKALNE NODUSE** grupisao je u osam grupa:

- *Lymphonodi occipitales* su 1-2 nodusa prisutni kod novorođenčadi dok ih redovno nema kod odraslih. Ulivaju se u duboke cervikalne limfonoduse;
- *Lymphonodi auriculares*, mogu se podeliti u nekoliko grupa: *anteriores*, *posteriores*, *retroauriculares* itd. Kod novorođenčeta su prisutna dva retroaurikularna nodusa, kod odraslih izuzetno;
- *Lymphonodes preauriculares* predstavljeni su sa 1-2 nodusa kod novorođenčadi, a u odraslog sa jednim. Ulivaju se u noduse parotisa;
- *Lymphonodes parotidei* dele se na površne i duboke. U površne dotiče limfa iz prednjeg dela uške, korena nosa, područja obrve;
- *Lymphonodes faciales*, jedan ili više sitnih duž facijalne vene, mogu biti lokalizovani na licu u tri područja;
- *Lymphonodes submandibulares* deli na prednje srednje i zadnje a u svakoj grupi je po jedan ili više nodusa;
- *Lymphonodes submentales* deli na gornje kojih je 1-2 i donje od 0-2 nodusa. Iz njih limfa ističe u submandibularne i cervikalne noduse;
- *Lymphonodes linguales* nisu uvek razvijeni, u vezi su sa limfaticima duž *v.lingualis*.

**CERVIKALNE NODUSE** Bartels deli na površne i duboke.

Površni leže ispod površne fascije vrata u blizini ugla mandibule i u predelu spoljašnje jugularne vene. Kod novorođenčeta ih je 4-6. U vezi su sa dubokim cervikalnim nodusima.

Duboke limfonoduse podelio je na gornje i donje. Gornji se nalaze u medijalnoj i lateralnoj grupi. Medijalna grupa leži u karotidnom trouglu dok je lateralna smeštena u trouglu između *m.omohyoideus-a*, *m.trapesius-a* i *m.sternocleidomastoideus-a*. Donju grupu deli na medijalnu i lateralnu. Kao što se uočava Bartelsova klasifikacija limfonodusa je deskriptivnoanatomska. Poslužila je kao osnova u onkološkoj hirurgiji vrata sve do Rouviére-ove anatomokliničke klasifikacije limfonodusa.

*Rouviére-u* i njegovoj školi dugujemo za postavljanje temelja sistematizacije anatomskog položaja i funkcionalnih odnosa limfonodusa u ljudskom telu, opisu i sistematizaciji cervikofacijalne limfatičke drenaže<sup>39</sup>. Rouviére je posebno opisao i sistematizovao cervikalne limfonoduse i njihova drenažna područja. Pericervikalno područje, krug limfonodusa, prvi je opisao *Cunéo* s početka prošlog veka po kome je tako nazvano od Rouviére-a<sup>51</sup>.

**PERICERVIKALNI LIMFATIČKI KRUG** (*Le cercle de Cunéo*) se sastoji iz pet grupa limfonodusa:

- *Okcipitalna grupa* drenira potiljačno okcipitalni kosmati deo kože i uliva se u spinalni lanac i lanac vene jugularis interne;
- *Mastoidna grupa* drenira temporalno područje kosmatog dela kože i spoljašnje uvo i uliva u lanac vene jugularis interne;
- *Parotisna grupa* drenira kožu temporalne i frontalne regije, orbite, aurikule i obraza;
- *Submandibularna grupa* drenira kožu donje polovine lica, nosnu šupljinu i usnu duplju;
- *Submentalna grupa* drenira područja mentalne regije, prednji deo jezika i pod usta.

**ROUVIÉRE-OV LIMFATIČKI TROUGAO** (*Le triangle lymphatique de Rouviére*) sastoji se od tri lanca limfatika koji formiraju tri stranice trougla:

**Jugulokarotidni lanac** sa tri grupe limfonodusa:

- *subdigastrična grupa* limfonodusa drenira orofarinks, hipofarinks i supraglotis;

- *supraomohoidna grupa* drenira donje delove hipofarinksa, larinksa i tiroideu;
- *subomohoidna grupa* drenira ceo hipofarinks, larinks i tiroidnu žlezdu.

*Spinalni lanac* prima limfu iz okcipitomastoidnih limfonodusa i takođe drenira zadnje delove orofarinksa.

*Transferzalni cervikalni lanac* prima i skuplja limfu iz spinalnog lanca, anterolateralnog vrata, područja dojke i gornjih udova i iz intratorakalnih organa.

Na kraju Rouviére navodi limfonoduse oko visceralnih organa u vratu, kao i retrofaringealne koji dreniraju zadnje delove nosne šupljine i rinofarinksa, a zatim prelarinksne i pretrahealne noduse.

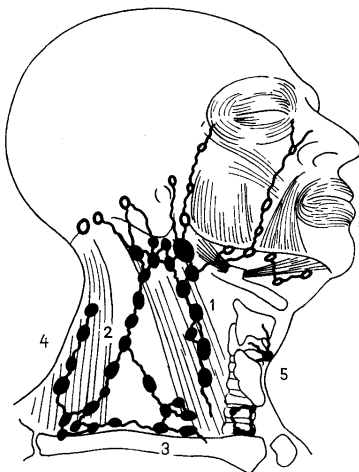
*Taillens* je modifikovao i sistematizovao Rouviére-ovu podelu i doveo u užu vezu sa klinički manifestnim promenama kod zapaljenskih, i posebno, malignih procesa u području glave i vrata <sup>40</sup>. Na osnovu svojih studija limfonoduse je podelio u pet, odnosno šest glavnih grupa. Prvu grupu čine *submentalni nodusi*; drugu sačinjava *jugularni lanac*; treću grupu čine *spinalni nodusi* oko akcesorijusa; a četvrtu predstavljaju *nuhalni nodusi*. Petu grupu sačinjavaju *poprečni cervikalni limfonodusi* smešteni horizontalno duž klavikule. Oni su povezani sa zadnjim, posterolateralnim, jugularnim i prednjim cervikalnim nodusima. Osim ovih grupa opisao je i šestu, ili *mali prednji lanac*, koji svojim donjim krajem dolazi u kontakt sa poprečnim cervikalnim lancem. Uočio je i istakao značaj povezanosti donje posterolateralne grupe dubokih cervikalnih nodusa sa aksilarnim kod metastatskog karcinoma dojke. Opisao je nekoliko limfatičkih barijera koje stoje na putu širenja zapaljenskih i malignih procesa i istakao ulogu satelitskih limfonodusa kod metastaziranja.

Brojni autori su izučavali mehanizam metastaziranja i ulogu limfatika u tom procesu. Od posebnog interesa u ovim istraživanjima bila su nastojanja istraživača da otkriju metode koje će precizno pokazati raširenost metastaza u limfonodusima koje najpre treba učiniti vidljivim kod živih ljudi, a potom oboleli nodus razlikovati od zdravog. To je postalo moguće kada je britanski hirurg *Kinmonth* opisao svoju metodu prikazivanja limfatika i limfonodusa kao sigurnu u dijagnostici patoloških procesa <sup>52</sup>. Uvedena metoda limfadenografije predstavlja prikazivanje limfatičkih struktura uz pomoć X zraka prethodno ispunjenih jodnim kontrastom. Urađene su na hiljade limfangiografija u cilju utvrđivanja patoloških procesa u limfonodusima abdomena,

toraksa i ekstremiteta, tokom pedesetih i šezdesetih godina, i relativno malo limfograma vrata. Ovo i zbog toga što je limfangiografija u području vrata tehnički teška za izvođenje zbog malog kalibra limfatika i nodusa u ovoj regiji, ali i zbog lakog uzimanja limfonodusa iz vrata za patohistološku analizu. Među prvim koji su ovo radili u području vrata su *Pierrantoni, Porta, Becker, Fisch i Padovan*<sup>41,53,54,55,56</sup>.

Na bazi istraživanja Hagi-a 1963. godine u Japanu, uvedena je gamascintigrafija cervikalnog limfatičkog sistema u kliničku praksu saopštava *Padovan*<sup>57</sup>. Kasnije su uvedene i druge dijagnostičke metode kao kompjuterizovana tomografija (CT), magnetna rezonanca (MR), u cilju objektivizacije cervikalnih nodusa. Ali i pored toga biopsija nodusa i patohistološka verifikacija ostale su dominantne za cervikalne limfonoduse.

Klasična anatomska raspodela i sistematizacija limfonodusa vrata nije naišla na široku kliničku primenu. Posebno je pažnja usmeravana na limfonoduse duž vene jugularis interne koji su najčešće sedište metastatskih depozita karcinoma iz regije glave i vrata. Sve veći broj onkohirurga glave i vrata opredeljuju se za praktične onkološko hirurške klasifikacije i kategorizacije limfonodusa. U skladu sa tadašnjim saznanjima i svojim zaključcima na osnovu limfografskih istraživanja *Fisch* je cervikalne limfonoduse podelio na četiri, odnosno pet grupa<sup>44</sup> (Slika 4). Ovo je od praktičnog značaja u hirurškom postupku kod radikalne, odnosno modifikovane radikalne disekcije vrata.



1. lanac v.jugularis internae
2. lanac oko akcesorijusa
3. supraklavikularni lanac
4. zadnji cervikalni limfonodusi
5. duboki medijalni cervikalni limfonodusi

SLIKA 4. PODELA CERVICALNIH LIMFONODUSA NA GRUPE  
( PO FISCHU )

Potreba da se definišu limfatičke strukture i da se standardizuje njihova

nomenklatura u vratu, i posebno da se definišu grupe limfonodusa koji su sa povećanim rizikom za metastaziranje, izrazito se nametala osamdesetih godina prošlog veka.

Najšire prihvaćenu terminologiju za kategorizaciju limfnih nodusa vrata po grupama prvobitno su dali hirurzi glave i vrata iz *Memorial Sloan - Kettering Cancer Center*, koji su cervikalne limfonoduse podelili u pet grupa. Šesta grupa je kasnije dodata za noduse anteriornog vrata.

Američka akademija za otorinolaringologiju - Hirurgija glave i vrata (AAO - HNS) suočena sa ovim problemom, odnosno njen Komitet za hirurgiju i onkologiju glave i vrata, osnovao je 1988. godine Potkomitet koji je imao više zadataka a među kojima i zadatak da formuliše standardnu nomenklaturu za grupe limfonodusa, definiše granice nivoa vrata kao i grupe nodusa prema nivoima vrata.

Glavna korist od definisanja granica nivoa vrata i klasifikacije cervikalnih limfonodusa po grupama i nivoima vrata bila je u vezi s podrškom onkološkoj vrednosti selektivnih disekcija vrata koje postaju sve zastupljenije ne samo kod N0 već i kod N1, pa čak i N2 vrata. Međutim sama veštačka priroda podele vrata na nivoe i podniveove stvara neke nedoslednosti koje treba poznavati da se ne bi stvorio " nodalni fundamentalizam ". Po nekim mišljenjima najslabiju tačku predstavlja samo praćenje veštačkih odeljaka vrata. Opšte poznati nedostatak je u nemogućnosti identifikacije većine anatomskih granica predloženih nivoa. Ovo u mnogome otežava upoređivanje rezultata, čak iako svi budu koristili ovu klasifikaciju. Situacija je otežana još više, dodatnom podelom na podniveove čije je granice posebno teško identifikovati i razgraničiti tokom operacije. Praktično, anatomski i radiografski dobro definisane granice nekog regiona i podregiona se deformišu tokom operacije samim operativnim postupkom. Često se zastane s operacijom i utvrdi da je uklonjeno više limfatičkog tkiva zato što je bilo jako povučeno. S druge strane iako bi imali idealnu anatomsku situaciju, za jednog pacijenta gornji deo IV nivoa može biti donji deo III nivoa za drugog pacijenta, što se može zaključiti i iz priložene šeme nivoa vrata i njihovih anatomskih granica koje su često neanatomske.



### 1.5.1. NIVOI VRATA

NIVO	ANATOMSKE GRANICE			
	GORNJA	DONJA	PREDNJA	ZADNJA
<b>I<sub>A</sub></b>	<i>simfiza mandibule</i>	<i>telo hioida</i>	<i>prednji trbuh kontraletralnog digastrikusa</i>	<i>prednji trbuh ipsilateralnog digastrikusa</i>
<b>B</b>	<i>telo mandibule</i>	<i>zadnji trbuh digastrikusa</i>	<i>prednji trbuh digastrikusa</i>	<i>stilohioidni mišić</i>
<b>II<sub>A</sub></b>	<i>baza lobanje</i>	<i>horizontalna ravan određena donjom ivicom hioida</i>	<i>stilohioidni mišić</i>	<i>vertikalna ravan određena akcesorijusom</i>
<b>II<sub>B</sub></b>	<i>baza lobanje</i>	<i>horizontalna ravan određena donjom ivicom hioida</i>	<i>vertikalna ravan određena akcesorijusom</i>	<i>lateralna ivica sternokleidomastoideusa</i>
<b>III</b>	<i>horizontalna ravan određena donjom stranom tela hioida</i>	<i>horizontalna ravan određena donjom ivicom krikoida</i>	<i>lateralna ivica sternohioideusa</i>	<i>lateralna ivica sternokleidomastodeusa</i>
<b>IV</b>	<i>horizontalna ravan određena donjom ivicom krikoida</i>	<i>klavikula</i>	<i>lateralna ivica sternohioideusa</i>	<i>lateralna ivica sternokleidomastoideusa</i>
<b>V<sub>A</sub></b>	<i>vrh koji grade trapezijus i sternokleidomastoideus</i>	<i>horizontalna ravan određena donjom ivicom krikoida</i>	<i>lateralna ivica sternokleidomastoideusa</i>	<i>prednja ivica trapezijusa</i>
<b>V<sub>B</sub></b>	<i>horizontalna ravan određena donjom ivicom krikoida</i>	<i>klavikula</i>	<i>lateralna ivica sternokleidomastoideusa</i>	<i>predanja ivica trapezijusa</i>
<b>VI</b>	<i>hioidna kost</i>	<i>suprasternalni urez</i>	<i>zajednička karotidna arterija</i>	<i>zajednička karotidna arterija</i>

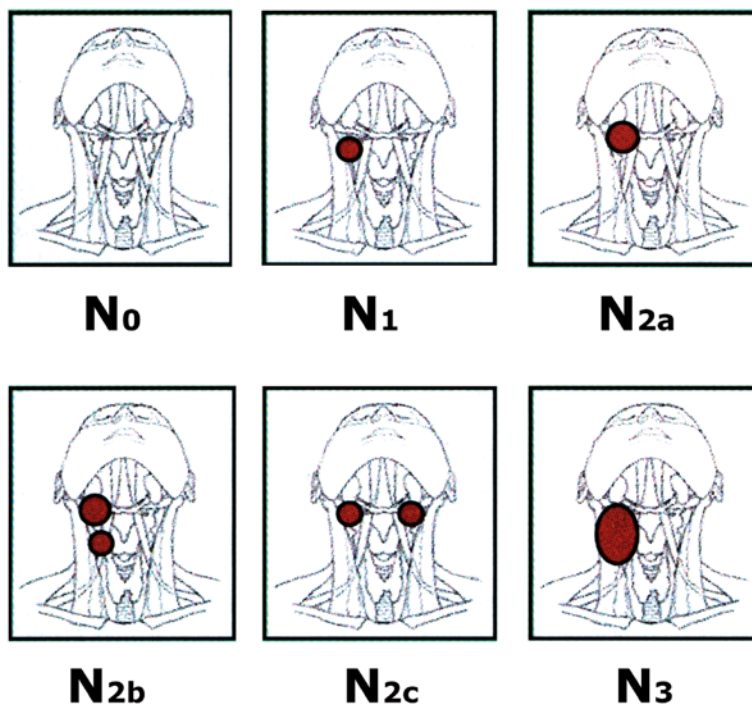
## 1.5.2. PODELA NODUSA PO NIVOIMA VRATA

<b>Nivo I</b>	<b>Submentalni i submandibularni nodusi</b>
Nivo I <sub>A</sub>	Submentalni nodusi
Nivo I <sub>B</sub>	Submandibularni nodusi
<b>Nivo II</b>	<b>Gornji jugularni nodusi</b>
Nivo II <sub>A</sub>	Nodusi lokalizovani medijalno u odnosu na n.accessorius
Nivo II <sub>B</sub>	Nodusi lokalizovani lateralno u odnosu na n.accessorius
<b>Nivo III</b>	<b>Srednji jugularni nodusi</b>
<b>Nivo IV</b>	<b>Donji jugularni nodusi</b>
<b>Nivo V</b>	<b>Nodusi zadnjeg trougla vrata</b>
Nivo V <sub>A</sub>	Nodusi lokalizovani iznad prostora koji je ograničen donjom ivicom krikoidne hrskavice. Uključeni su i nodusi duž <i>n.accessorius-a</i> .
Nivo V <sub>B</sub>	Nodusi lokalizovani ispod prostora koji je ograničen donjom ivicom krikoidne hrskavice. Uključeni su i nodusi duž <i>a.transversae colli</i> .
<b>Nivo VI</b>	<b>Nodusi prednjeg odeljka vrata</b>

### 1.5.3. KLINIČKA KLASIFIKACIJA NODUSA PO TNM SISTEMU

Nije nam cilj da raspravljamo o ranijim klasifikacijama malignih tumora glave i vrata s obzirom da je danas prihvaćena klinička klasifikacija malignih tumora po TNM sistemu <sup>57</sup> a usvojena od Međunarodne unije za borbu protiv raka /UICC/ kojom su obuhvaćene sve lokalizacije u području glave i vrata. Ukazujemo samo da lokalna i regionalna, anatomska proširenost tumora služi kao osnova TNM klasifikacije. Osnovna pravila TNM sistema zahtevaju da se klasifikacija primenjuje za tumore koji još nisu lečeni; kategorija tumora mora biti određena na temelju kliničkog pregleda; ne može se kasnije menjati; mogu se klasifikovati samo karcinomi. S obzirom da se naša istraživanja odnose, na prvom mestu na regionalne metastaze, iznećemo aktuelnu klasifikaciju regionalnih cervikalnih nodusa kroz N kategoriju.

Sledeća klasifikacija regionalnih nodusa je primenljiva za sve karcinome glave i vrata. U kliničkoj proceni veličine nodusa treba proceniti i invaziju okolnih mekih tkiva. U većini masa preko 3cm u prečniku nije pojedinačan nodus već konglomerat više nodusa u mekim tkivima vrata. Postoje tri stadijuma klinički pozitivnog vrata: N1, N2 i N3. Postoje tri podgrupe a, b, c za N2 kategoriju koje nisu neophodne ali je preporučljivo njihovo korišćenje. Medijalni limfonodusi se smatraju ipsilateralnim.



## KLASIFIKACIJA CERVİKALNIH NODUSA - N KATEGORIJA

- NX: Regionalni nodusi nemogu biti procenjeni
- N0: Nema metastaza u regionalnim nodusima
- N1: Metastaza u jednom ipsilateralnom nodusu prečnika do 3cm
- N2: Metastaza u jednom ipsilateralnom nodusu prečnika većeg od 3cm a manjeg od 6cm; ili u više ipsilateralnih nodusa a nijedan nije veći od 6cm; ili obostrano ili kontralateralno a nijedan nije većeg prečnika od 6cm.
- N2<sub>a</sub>: Metastaza u jednom ipsilateralnom nodusu prečnika većeg od 3cm a manjeg od 6cm
- N2<sub>b</sub>: Metastaza u više ipsilateralnih nodusa a nijedan nije veći od 6cm
- N2<sub>c</sub>: Metastaza obostrano ili kontralateralno u nodusu a nijedan nije većeg prečnika od 6cm.
- N3: Metastaza u nodusu prečnika većeg od 6cm

### 1.5.4. DEFINICIJA NODUSA PO GRUPAMA

**S u b m e n t a l n a g r u p a** - Grupa nodusa ograničena sa prednjim trbuhom *m.digastricus*-a i hioidnom kosti.

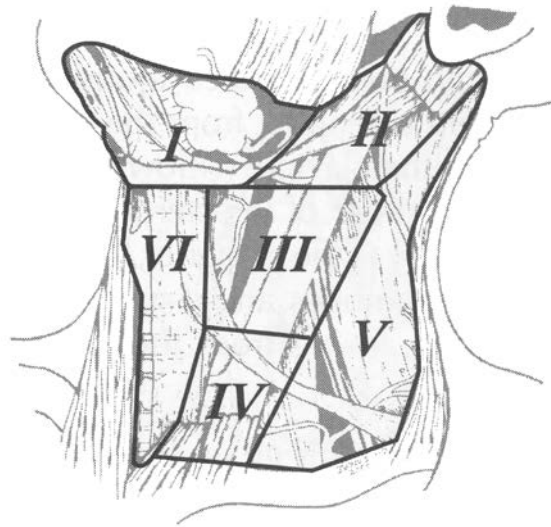
**S u b m a n d i b u l a r n a g r u p a** - Nodusi ograničeni prednjim i zadnjim trbuhom digastrikusa, stilohioidnim mišićem i telom donje vilice. Submandibularna žlezda je uključena u preparat kada se nodusi ovog predela uklanjaju.

**G o r n j a j u g u l a r n a g r u p a** - Nodusi lokalizovani oko gornje trećine unutrašnje jugularne vene i akcesornog nerva koji se pružaju od baze lobanje pa do donje ivice hioidne kosti. Prednja granica je lateralna ivica sternohioidnog i stilohioidnog mišića a pozadi zadnja ivica sternokleidomastoidnog mišića.

**S r e d n j a j u g u l a r n a g r u p a** - Nodusi lokalizovani oko srednje trećine unutrašnje jugularne vene i akcesornog nerva koji se nalaze između donje ivice hioidne kosti i donje ivice krikoidne hrskavice. Prednja granica je lateralna strana sternohioidnog mišića a zadnju granicu čini zadnja ivica sternokleidomastoidnog mišića. Ovoj grupi pripada i juguloomohioidni nodus koji se nalazi iznad gornjeg

trbuha omohioidnog mišića i ukršta unutrašnju jugularnu venu.

**Donja jugularna grupa** - Nodusi lokalizovani oko donje trećine unutrašnje jugularne vene koji se nalaze između donje ivice krikoida i klavikule. Prednja granica je lateralna ivica sternohioidnog mišića a zadnja granica je zadnja ivica sternokleidomastoidnog mišića.



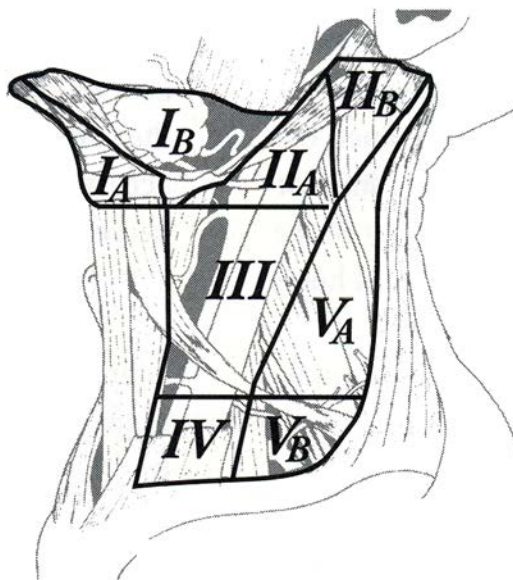
SLIKA 5. NIVOI VRATA

**Grupa zadnjeg trougla vrata** - Ova grupa obuhvata noduse smeštene duž donje polovine akcesornog živca i transversalne vratne arterije. Supraklavikularni čvorovi su obuhvaćeni u ovoj grupi. Gornja granica je vrh koji grade sternokleidomastoidni mišić i trapezijus, a donja granica je klavikula. Prednja granica je zadnja ivica sternokleidomastoidnog mišića a zadnja granica je prednja ivica trapezoidnog mišića.

**Grupa prednjeg odeljka vrata** - Ovu grupu sačinjavaju pretrahealni, paratrahealni, prekrikoidni (Delphian) i peritiroidni nodusi. Gornja granica je hioidna kost, a donja granica je suprasternalni urez. Lateralne granice su zajedničke karotidne arterije.

Dosadašnja iskustva o vrednosti klasifikacije limfonodusa po grupama nisu od velike koristi kada su u pitanju radikalna ili modifikovana radikalna disekcija vrata jer

se oni uklanjaju, po pravilu, u celini. Glavna korist od klasifikacije po grupama je u koncepciji vrednovanja selektivnih disekcija vrata, pošto se selektivnim disekcijama odstranjuju, samo pojedine grupe nodusa.



SLIKA 6. NIVOI I PODNIVOI VRATA

Utvrđeno je da u normalnim uslovima limfa iz područja glave i vrata otiče predviđenim limfaticima, što se koristi kao važan argument za potvrdu onkološke sigurnosti selektivnih disekcija. Međutim limfatički sistem glave i vrata u prisustvu metastaza u nodusima ne ispunjava kriterijume normalnih uslova, pa je stoga selektivna disekcija vrata još uvek kontroverzna procedura. Neke od selektivnih disekcija vrata prošle su test vremena pa se mogu smatrati sigurnim sa onkološkog aspekta, kao što je slučaj sa supraomohoidnom disekcijom. Za druge je još uvek potrebna dokumentovana potvrda njihove efikasnosti. Neki onkohirurzi glave i vrata krajnje obrazloženje za selektivne disekcije ne traže u nodusima regiona i podregiona već u filozofiji funkcionalnog pristupa vratu, i ističu da ako su selektivne disekcije vrata korisne, a neke jesu, to je zato što je funkcionalni pristup realnost<sup>58</sup>.

## 1.6. RAZVOJ DISEKCIJA VRATA

Razvoj terapije malignih tumora koji su metastazirali u cervikalne limfonoduse datira sa početka dvadesetog veka. U prvim decenijama XIX veka smatralo se da širenje tumora u "limfne žlezde" čini tumore glave i vrata inoperabilnim a bolesnike neizlečivim. *Warren* je 1847. godine prvi opisao operaciju metastatskog nodusa vrata. Hirurški zahvat na vratu je detaljnije opisao 33 godine kasnije *Kocher* ističući potrebu da se izvrši ekscizija "žlezda" u vratu kod lečenja karcinoma jezika. 1885 godine *Butlin* savetuje rutinsko odstranjenje gornjih cervikalnih nodusa kod operacije karcinoma jezika.

Možemo smatrati da je poljski hirurg *Franciszek Jawdyski* izveo hirurški zahvat koji je 18 godina kasnije opisao *George Washington Crile*. *Jawdyski* je opisao 4 slučaja koja je operisao ali je publikovao na poljskom jeziku te nije dobio odjek kakav je zaslužio.

*Jacob Da Silva Solis-Cohen* je još 1901. pokušao da objasni značaj izvođenja disekcije cervikalnih limfnih nodusa zajedno sa laringektomijom a u cilju sprečavanja širenja metastatske bolesti.

Smatramo da je sistemske temelje terapije cervikalnih metastaza u pristupu karcinomima glave i vrata postavio je *Crile George* predlažući svoju operaciju za radikalno ispražnjenje vrata<sup>9</sup>. Njegova koncepcija disekcije vrata razlikuje se od prethodnih pokušaja u tome što su ranije hirurzi disekciju izvodili oko limfonodusa u želji da ga enukleiraju, dok on propagira disekciju koja obuhvata sve limfne noduse u bloku sa okolnim strukturama koje su u kontaktu sa njima.

Klasična disekcija vrata po *Crile-u* podrazumeva odstranjenje s jedne strane vrata sternokleidomastoideusa, unutrašnje jugularne vene, akcesorijusa, submandibularne žlezde, u monobloku sa vezivnim i masnim tkivom, i sa limfaticima i limfonodusima vrata, a između platizme i prevertebralne fascije. Radikalna disekcija vrata, kako je sistemski opisana od *Crile-a*, uklanja u jednom aktu u bloku opisane strukture, na osnovu anatomskih principa, sa što većim delom limfnog sistema vrata i sa postojećim makro i mikrometastaza. *Crile* je verovao, da ukoliko bi se limfatici vrata mogli odstraniti na *radikalan način i u bloku*, moglo bi doći do znatno većeg broja izlečenja. To je zasnivao na mehaničkom pristupu prema kome izlečenje zavisi od

obima hirurške resekcije. Na onkološke premise Crile-ovog doba snažno je uticao Halsted čiji je veliki sledbenik bio i sam Crile.

Crile-ova koncepcija koja predstavlja prekretnicu u pristupu cervikalnim metastazama obezbedila je da radikalna disekcija vrata uskoro postane standardna hirurška procedura, i kriterijum najvišeg onkološkog standarda.

*Bartlett i Callander* su opisali "manje radikalnu disekciju" koja je podrazumevala očuvanje akcesornog živca, sternokleidomatoidnog mišića, platizme stilohoidnog i digastričnog mišića<sup>59</sup>. Međutim nekoliko godina kasnije *Blair i Brown* ponovo ukazuju na neophodnost uklanjanja akcesornog živca.

Prva izvođenja bilateralnih disekcija opisao je Dargent 1945. godine i tada je predložio barem prezervaciju *v.jugularis internae*.

U južnoj Americi *Alonso* iz Urugvaja i *Bisi* iz Argentine prvi su podržali i složili se sa *Soerensenom* koji je smatrao da je neophodno ukloniti regionalne limfne žlezde pri operacijama karcinoma usne duplje<sup>60,61</sup>. Na osnovu toga *Silvestre-Benis* predlaže jednostranu ili bilateralnu blok resekciju vrata uz totalnu laringektomiju kod palpabilnih metastaza u vratu<sup>62</sup>. Kada su bile prisutne metastaze samo u jugularnom lancu praktikovao je tzv. "delimičnu disekciju vrata", ali ako su postojale u supraklavikularnom lancu izvodio je radikalnu disekciju vrata. Kod delimične disekcije vrata uklanjao je prednju polovinu sternokleidomastoideusa. Ako su limfonodusi bili veliki uklanjao je unutrašnju jugularnu venu sa pratećim čvorovima od digastrikusa do omohioideusa. Kod neznatno uvećanih žlezda čuvao je unutrašnju jugularnu venu, resecirajući samo njenu adventiciju. Kod bilateralnih disekcija vrata čuvao je jednu od jugularnih vena da bi izbegao cerebralne insulte. Većina najpoznatijih otorinolaringologa iz Južne Amerike prihvata tehniku "parcijalne" disekcije vrata prema *Silvestre-Benisu*.

*Martin Hayes* je tokom četrdesetih i pedesetih godina izvršio ogroman uticaj na razvoj hirurgije glave i vrata i standardizaciju radikalne disekcije vrata<sup>1</sup>. Disekciju je definisao kao operaciju koja ima za cilj da iz spoljašnjeg i prednjeg područja, prednje strane vrata, što je moguće temeljnije ukloni limfne sudove i limfne noduse, za koje postoji verovatnoća da su zahvaćeni metastazirajućim karcinomom. Operacija uključuje uklanjanje u bloku sternokleidomastoideusa i omohoidnog mišića, submandibularne žlezde, unutrašnje jugularne vene i akcesornog živca.



Operacija se izvodi sama za sebe ili zajedno sa operacijom primarnog tumora cervikofacijalnog područja. Formuliseo je precizno indikacije za radikalnu disekciju. Smatrao je da mora postojati definitivna potvrda metastaze u limfonodusu.

Disekcija vrata treba da ponudi izvesniju šansu za izlečenje nego radioterapija. Martin relativizira koncept fiksacije nodusa: "Sve fiksacije nisu iste i neki fiksirani nodusi se mogu ukloniti u potpunosti". On takođe omalovažava termin "*neoperabilan*" koji po njemu znači da hirurgu "nedostaje samopouzdanja da izvede značajnu operaciju". Takođe je omalovažavao "*individualizovanje*" i "*odvojeno odlučivanje*" o svakom slučaju, kao i *arbitrarne odluke koje su stvar hirurgovog optimizma ili pesimizma*, i koje mogu varirati od dana do dana a zasnivati se na skorašnjem iskustvu. Martin je bio veoma jasan kada su bili u pitanju ciljevi terapije. Preživljavanje bez bolesti je jedini vredan cilj! - zaključuje *Martin Heyes*<sup>63</sup>.

Uz Hayes Martina veliki doprinos hirurgiji cervikalnih metastaza dao je *John Conley* koncepcijom o "složenom monoblok sistemu" koga čini primarni tumor i njegov regionalni drenažni limfatički sistem koji se resekiraju u istom aktu. Zasluga je John Conley-a što je pod njegovim vođstvom a uz zalaganja *Sissona, G., Reed-a, G., Lore-a, J.* i drugih, došlo do podsticaja da se hirurgija glave i vrata razvija u okviru otorinolaringologije.

Gotovo od samog nastanka radikalne disekcije mnogim hirurzima bilo je jasno da je previše agresivna u velikom broju slučajeva. Uskoro je gotovo svima postalo jasno da je radikalna operacija adekvatna kod tretiranja velikih palpabilnih nodusa i nodusa sa rupturom kapsule i širenjem, ali preterana kod pacijenata bez palpabilnih ili sa malim palpabilnim nodusima, kao i onih sa visokim rizikom metastaziranja u cervikalne limfonoduse. Od značaja je i činjenica da radikalna disekcija nije bila praktična kao simultana bilateralna procedura kod tumora poda usta ili baze jezika.

Funkcionalna disekcija vrata osmišljena je početkom šezdesetih godina u latinoameričkim zemljama. Duh i filozofiju operacije, koju je lično izvodio, formuliseo je detaljnim opisivanjem njenih anatomskih osnova *Osveldo Suarez*<sup>64</sup>. S obzirom da je bio dobro upoznat sa dotadašnjim onkološkim i hirurškim problemima metastaza u vratu, imao temeljno znanje iz anatomije vrata i bio sjajan hirurg, osmislio je novi pristup limfatičkom sistemu vrata kod bolesnika sa karcinomima glave i vrata.

Osnovni cilj "funkcionalnog" pristupa disekciji vrata koji je predlagao *Suarez*

*Osvaldo* je uklanjanje potpunog limfatičkog tkiva u vratu i čuvanje ostalih struktura vrata<sup>64</sup>. Sve dok su metastatske ćelije ograničene u okviru limfatičkog sistema vrata mogu se, po pravilu, bezbedno ukloniti tako što će se vratne strukture pažljivo odvojiti od fascijalnih površina. Ne postoji onkološka korist od uklanjanja sternokleidomastoidnog mišića, unutrašnje jugularne vene, akcesorijusa ili bilo koje druge važne strukture kada je kancer zatvoren unutar delimično izolovanog prostora. Situacija se menja kada dođe do invazije na zidove ovog "anatomskog kontejnera", fiksiranjem čvorova na njegove i okolne strukture. Tada tumor više nije " *kancer limfonodusa* " već postaje " *kancer vrata* " kako ističe *Gavilan*<sup>17</sup>. Ovakav status opovrgava " funkcionalni " duh i opravdava klasičan pristup sa uklanjanjem zahvaćenih struktura.

Tehnički detalji funkcionalnog pristupa igraju sekundarnu ulogu u razumevanju procedure, mada je za njih pokazan veliki interes u početku. Detalji kao što su opseg operacije, tehnika izvođenja, vreme potrebno za izvođenje, bili su u centru rasprava dugo godina.

Na planu popularizacije funkcionalne disekcije vrata i utemeljenju njene filozofije najviše je doprineo *Bocca*. Sam *Osvaldo Suarez* nije posvetio dovoljno vremena širenju svoje operativne tehnike. Objavio je samo nekoliko radova, na španskom jeziku, koji su se indirektno odnosili na operativnu proceduru funkcionalne disekcije vrata. Nije publikovao radove na engleskom jeziku pa se ideja nije širila na anglosaksonske zemlje.

*Bocca* je postao poznat u anglosaksonskoj literaturi zahvaljujući svojim radovima objavljenim na engleskom jeziku, pa je smatran autorom operacije. Međutim, ako se radovi *Bocca*-e o funkcionalnoj disekciji pažljivo čitaju, primećuje se da se ime *Suareza* uvek pominje!

Posle dvadesetak godina oštre borbe između pristalica i protivnika funkcionalne disekcije vrata, teškoće su konačno prevaziđene sredinom osamdesetih godina. *Bocca* i saradnici ističu da je većina hirurga spremna da prihvati osnove njene koncepcije, iako funkcionalna disekcija još nije postala rutinska procedura<sup>65</sup>. Donekle je prevladan sporni problem nomenklature. Postali su odomaćeni termini "funkcionalna" odnosno "radikalna" disekcija vrata. Termine "klasična" i "funkcionalna" disekcija vrata *John Conley* je predlagao za označavanje dva tipa operacije, iako funkcionalna disekcija uglavnom nije bila prihvaćena u Sjedinjenim Državama<sup>66</sup>. Ukoliko je bila, odnosila se

na modifikovanu disekciju, odnosno selektivne disekcije.

Objektivizacija funkcionalne disekcije vrata, posle dvadesetogodišnjeg iskustva *Bocca i saradnici* su potvrdili prednost operativnog postupka, i ideju koncepcije na prvom mestu. Analizom 1500 funkcionalnih operacija vrata izvedenih kod 843 bolesnika obolelih od karcinoma glave i vrata, sa ili bez palpabilnih nodusa u vratu, formulisali su principe i ideju funkcionalne disekcije vrata<sup>65</sup>.

Koncepciju funkcionalne disekcije vrata zasnivali su na nizu principa koji objašnjavaju i potvrđuju njene vrednosti.

- celokupni limfni sistem vrata, koji drenira limfu iz usne duplje i njenih adneksa, farinksa i larinksa sadržan je u rastresitom vezivnom i masnom tkivu vrata;
- vezivno i masno tkivo smešteno je unutar kompleksnog sistema fascijskih odeljaka koji sa spoljašnje strane obmotavaju mišiće i krvne sudove vrata, tako da među njima nema drugih odnosa izuzev odnosa neposredne blizine;
- odvajanjem fascijskih omotača od tih struktura celokupno masno tkivo zajedno sa limfaticima može se u celini odstraniti, zajedno sa svojim omotačem;
- na osnovu toga mnoge funkcijske važne strukture kao što su sternokleidomastoidni mišić, omohioidni i digastrični mišić, unutrašnja jugularna vena i zajednička facijalna vena, submandibularna žlezda i cervikalni pleksus, koji su žrtvovani pri radikalnoj disekciji, mogu biti sačuvani;
- akcesorijus, hipoglosus, i desni rekurens ukrštaju međufascijske prostore, ali ih je moguće lako ispreparisati i ostaviti slobodne;

Funkcionalna disekcija se nemože izvesti kod svih bolesnika sa metastatskim depositima u vratu pa je limitirana kontraindikacijama:

- fiksirani limfonodus;
- fiksirani limfonodusi koji su postali mobilni nakon radioterapije;
- recidivi u limfonodusima vrata nakon prethodnog zračenja ili operacije;

Funkcionalna disekcija vrata pruža znatne prednosti u lečenju metastaza u cervikalnim limfonodusima u odnosu na tradicionalnu disekciju.

- postiže se onkološka radikalnost istog stepena kao kod radikalne disekcije;
- izbegava se nepotrebna mutilacija, funkcionalni poremećaji i kosmetički poremećaji;
- bilateralna disekcija se može izvesti u indikovanim slučajevima bez nepovoljnih posledica;
- prevenira se oštećenje i sekundarna nekroza velikih krvnih sudova;
- postižu se bolji rezultati preživljavanja.

Funkcionalna disekcija vrata stigla je u Sjedinjene Države posle više od jedne decenije od njenog uvođenja u Evropi. Stigla je posrednim putem na kome se poruka delimično izgubila u procesu prilagođavanja novoj sredini. Izgubljen je "idejni" deo poruke koji je suština nove procedure. Prihvaćena je i smatrana, jednostavno, kao modifikacija klasične disekcije opisane od Crile-a i bila uključena kao još jedna od "stavki" u obimnoj klasifikaciji različitih tipova disekcija vrata. Hirurška tehnika je bila zastupljena, ali koncept - duh procedure, nije stigao do hirurga glave i vrata. U vreme kada su se američki hirurzi upoznavali sa funkcionalnom disekcijom bili su uključeni u razvoj manje agresivnih procedura modifikacijama radikalne disekcije vrata, i posebno definisanjem i proučavanjem *selektivnih disekcija* koje će postati kontroverzna alternativa za funkcionalnu disekciju.

## 1.7. KLASIFIKACIJA DISEKCIJA VRATA

Terminologija disekcija vrata je dugo bila neusklađena pa se u raspravama i publikacijama često pojavljuju nesporazumi. Zbog toga se između onkologa glave i vrata teško uspostavljala stručna i naučna komunikacija i nastajala je pogrešna interpretacija, iako je reč o istom problemu. Dolazi do pojava mnoštva modifikovanih tehnika disekcija vrata što je dovela do pluraliteta u nomenklaturi. Nastali su brojni termini koji se koriste za opise hirurških tehnika, od kojih su većinu predložili pojedinci. U nomenklaturi radikalne disekcije nastaju termini "kurativna" i "profilaktička" disekcija. Naziv profilaktička vremenom se transformiše, a kasnije se prihvata kao *elektivna* disekcija. Naziv *funkcionalna disekcija* unosi najveće nedoumice i kontroverze u nomenklaturi, što je još više istaknuto u nazivu *selektivne disekcije vrata*. Nomenklatura je postajala zbunjujuća i nedostajala joj je standardizacija. Odsustvo standardizacije terminologije vodio je u konfuznost i pogrešnu interpretaciju.

Očigledno je postojala potreba za definisanjem i standardizacijom terminologije disekcija vrata da bi se razrešili važni problemi koji su se pojavili sa njenim razvojem. Terminologija i klasifikacija disekcija zahteva da bude logična, da je u korelaciji sa biologijom metastaza i odgovara standardima onkoloških principa.

Suočena sa ovim problemom Američka akademija za otorinolaringologiju - Hirurgiju glave i vrata (*AAO-HNS*), formirala je 1988. godine grupu onkologa sa zadatkom da razvija sistem klasifikacije i nomenklaturu. Ovo je bio prvi timski pristup u izradi klasifikacije, prethodili su mu brojni izveštaji od strane pojedinaca, koji je preporučivao jedinstven sistem klasifikacije. Komitet je smatrao da je prihvatljivija klasifikacija i nomenklatura disekcija koju formuliše grupa onkologa glave i vrata od stava i predloga pojedinaca jer će predstavljati konsenzus mišljenja.

Zadatak grupe bio je kompleksan i sa specifičnim ciljevima:

- ❖ razviti i standardizovati terminologiju disekcija vrata;
- ❖ definisati limfatičke i nelimfatičke strukture koje treba ukloniti u odnosu na radikalnu disekciju;
- ❖ standardizovati nomenklaturu za grupe cervikalnih limfonodusa, posebno sa rizikom za metastaziranje tumora;
- ❖ definisati hirurške i kliničke granice svake od grupa limfonodusa koji se

uklanjaju disekcijom;

- ❖ ograničiti na minimalan broj termine i disekcije vrata koji su neophodni za sistem klasifikacije;
- ❖ razviti klasifikaciju zasnovanu na korelaciji sa biologijom cervikalnih metastaza i principima onkološke hirurgije.

Neki od ovih ciljeva su ostvareni. Terminologija je uobličena, grupe limfnih nodusa su definisane, definisane su granice nivoa vrata. Ipak ostaje i dalje sumnja da li je stvoren sistem koji je bazičan i lak za upotrebu.

Klasifikacija koju je predložila Grupa, formulisana je prema zadatcima i zasniva se na sledećim postavkama:

- ❖ radikalna disekcija vrata je osnovna procedura s kojom se porede sve disekcije vrata;
- ❖ modifikovana radikalna disekcija podrazumeva očuvanje jedne ili više nelimfatičkih struktura;
- ❖ selektivna disekcija podrazumeva očuvanje jedne ili više grupa limfonodusa;
- ❖ proširena radikalna disekcija podrazumeva uklanjanje jedne ili više dodatnih limfatičkih ili nelimfatičkih struktura.

Prihvatanje principa ovakvog sistema klasifikacije pri opisivanju tehnike disekcije vrata treba da omogući i poboljša komunikaciju i obezbedi racionalnu osnovu za dalju nadogradnju u terminologiji disekcija.

Američka akademija za otorinolaringologiju - Hirurgija glave i vrata (AAO - HNS) definisala je sedam različitih disekcija vrata i njihovu terminologiju.

Predloženi sistem klasifikacije daje fundamentalni okvir koji obuhvata tehnike koje se koriste. Najjača strana predložene klasifikacije je definisanje postojećih postupaka disekcije vrata koji se sada koriste i standardizacija svakog od njih.

## KLASIFIKACIJA DISEKCIJA VRATA AAO - HNS

1. *Radikalna disekcija vrata*
2. *Modifikovana radikalna disekcija vrata*
3. *Selektivna disekcija vrata*
  - a. *Supraomohoidna disekcija vrata*
  - b. *Posterolateralna disekcija vrata*
  - c. *Lateralna disekcija vrata*
  - d. *Anteriorna disekcija vrata*
4. *Proširena radikalna disekcija vrata*

**Radikalna disekcija vrata** podrazumeva uklanjanje svih nodusa od I do V nivoa uz istovremenu resekciju *n.accessoris*, *v.jugularis interna* i *m.sternocleidomastoideus*. Ne podrazumeva uklanjanje subokcipitalnih nodusa, parotidnih nodusa, bukalnih, retrofaringealnih i paratrahealnih nodusa.

**Modifikovana radikalna disekcija vrata** podrazumeva eksciziju svih nodusa koji se rutinski uklanjaju pri radikalnoj disekciji vrata sa očuvanjem jedne ili više nelimfatičkih struktura: *n.accessoris*, *v.jugularis interna* i *m.sternocleidomastoideus*. U zavisnosti koja je nelimfatička struktura sačuvana modifikovane radikalne disekcije su podeljene na: Modifikovanu radikalnu disekciju tip I – sačuvan je *n.accessorius*; Modifikovana radikalna disekcija tip II- sačuvan je : *n.accessoris* i *v.jugularis interna*; Modifikovana radikalna disekcija tip III- sačuvan je: *n.accessoris*, *v.jugularis interna* i *m.sternocleidomastoideus*

**Selektivna disekcija vrata** odnosi se na bilo koji tip cervikalne limfadenektomije kada se vrši čuvanje jedne ili više grupa nodusa koji se inače uklanjaju pri modifikovanoj radikalnoj disekciji vrata. Postoje četiri podtipa selektivne disekcije vrata: *Supraomohoidna disekcija*, *Posterolateralna disekcija*, *Lateralna disekcija* i *Anteriorna disekcija vrata*.

**Supraomohoidna disekcija vrata** odnosi se na uklanjanje nodusa koji se nalaze u submentalnim i submandibularnim trouglovima /nivo I/, gornjih jugularnih nodusa /nivo II/, i srednjih jugularnih nodusa /nivo III/. Zadnja granica disekcije označena je kožnim granama cervikalnog pleksusa i zadnjom ivicom sternokleidomastoidnog

mišića. Donja granica je trbuh omohioidnog mišića na mestu gde prelazi preko unutrašnje jugularne vene.

**Posterolateralna disekcija vrata** odnosi se na uklanjanje subokcipitalnih, retroaurikularnih, gornjih jugularnih /nivo II/, srednjih jugularnih /nivo III/, donjih jugularnih /nivo IV/, i nodusa zadnjeg trougla vrata /nivo V/. Ovaj postupak se uglavnom koristi za uklanjanje zahvaćenih nodusa kod melanoma kože zadnje poglavine vrata.

**Lateralna disekcija vrata** odnosi se na uklanjanje gornjih jugularnih /nivo II/ srednjih jugularnih /nivo III/ i donjih jugularnih nodusa /nivo IV/. Ovi nodusi leže u lateralnom području vrata koji je u odnosu sa zadnjim trouglom, submandibularnim trouglom i medijalnim odeljkom.

**Anteriorna disekcija vrata** odnosi se na uklanjanje nodusa koji okružuju visceralne strukture prednjeg dela vrata. Nodusi uključuju pretrahealne, paratrahealne, peritiroidne i prekrikoidne /nivo VI/. Gornja granica disekcije je hioidna kost, donja granica je suprasternalni urez, a lateralne granice su zajedničke karotidne arterije. Limfadenektomija ovog odeljka najčešće je indicovana u lečenju karcinoma tiroidne žlezde.

U poslednje vreme postoji sve više zagovornika da se modifikuje i postojeća podela selektivnih disekcije vrata. Veliki doprinos ovom su dali Lindberg i Skolnik u svojim studijama. Oni su opisali i predložili sledeću podelu selektivnih disekcija vrata:

- **Selektivna disekcija vrata ( I-III);**
- **Selektivna disekcija vrata ( I-IV);**
- **Selektivna disekcija vrata ( II-IV);**
- **Selektivna disekcija vrata ( II-V);**
- **Selektivna disekcija vrata ( VI).**

**Proširena radikalna disekcija vrata** odnosi se na uklanjanje jedne ili više dodatnih grupa nodusa i/ili nelimfatičkih struktura koje ne obuhvata radikalna disekcija vrata. Ove grupe nodusa uključuju parafaringealne, gornje medijastinalne i paratrahealne limfne noduse. Nelimfatičke strukture uključuju karotidnu arteriju, hipoglosus, vagus i paraspinalne mišiće. Dodatne limfatičke i/ili



nelimfatičke strukture treba identifikovati, npr. "proširena radikalna disekcija vrata sa uklanjanjem spoljne karotidne arterije".

Klasifikacija i nomenklatura disekcija vrata Američke akademije za otorinolaringologiju - Hirurgija glave i vrata postala je široko prihvaćena, ali ne i obavezujuća čak ni u Sjedinjenim Državama, iako je prihvata veliki broj institucija. Ovo se naročito odnosi na Evropu i Latinoameričke zemlje koje u svojim klasifikacijama zadržavaju termin *funkcionalna disekcija*.

### **1.8. SELEKTIVNA DISEKCIJA VRATA. INDIKACIJE – GDE I KADA?**

Selektivna disekcija vrata je operativna procedura koja podrazumeva uklanjanje cervikalnih limfonodusa koji su u najvećem riziku za pojavu metastatske bolesti. Ono što je izdvaja u odnosu na ostale disekcije vrata je očuvanje jedne ili više grupa nodusa koji se rutinski uklanjaju modifikovanom radikalnom disekcijom vrata. Selektivna disekcija vrata se najčešće izvodi kod sumnje na okultne metastaze ili kod nodalne bolesti u početnom stadijumu. Procedura se sastoji u uklanjanju jedne ili više grupa nodusa koje su u najvećem riziku za pojavu metastaza uz očuvanje nelimfatičkih struktura vrata, sternokleidomastoidnog mišića, unutrašnje jugularne vene i akcesornog živca. Ova procena rizika za pojavu metastaza u određenim grupama nodusa vrata zasniva se na veličini, lokalizaciji i dubini invazije primarnog tumora. Koja grupa nodusa će biti uklonjena zavisi od lokalizacije primarnog tumora i predvidljivosti širenja metastaza u cervikalne limfonoduse.

Generalno obrazloženje za upotrebu selektivne disekcije vrata se zasniva na topografskoj distribuciji cervikalnih metastaza. Smatra se da se u velikom procentu može predvideti pojava metastaza u cervikalnim limfonodusima u određenim regionima kod bolesnika u ranoj fazi primarnog tumora. Rani radovi Rouviera, Fisha i Sigela su pokazala da se limfa drenira gotovo u određene grupe limfnih nodusa<sup>67,68</sup>.

Još 1972 je Lindberg našao da se kod karcinoma primarne lokalizacije u usnoj duplji najčešće pojavljuju metastaze u limfnim nodusima jugulodigastrične i srednje jugularne grupe (II i III nivo vrata)<sup>69</sup>. Kod bolesnika sa primarnom lokalizacijom poda usta, prednje polovine jezika i bukalnog predela vrlo često su zahvaćeni nodusi submandibularnog predela. Lindberg je uočio i vrlo visoku incidencu pojave obostranih

metastaza vrata i da nije retka pojava da metastaze preskoče submandibularne i gornje jugularne noduse a da se manifestuju u srednje jugularnim nodusima. Ova studija je takođe pokazala da ukoliko nisu zahvaćeni cervikalni limfonodusi prvog ešalona izuzetno retko se mogu sresti skip metastaze u donjim jugularnim nodusima i nodusima zadnjeg trougla vrata. Još činjenica koje podržavaju pretpostavku da je širenje metastaza u cervikalne limfonoduse predvidivi opisao je i Shah u svojoj retrospektivnoj studiji analizirajući disekate vrata nakon sprovedene radikalne disekcije vrata. Nametnuo se zaključak da karcinomi usne duplje najčešće zahvataju I,II i III nivo vrata dok karcinomi orofarinksa i hipofarinksa zahvataju nivoe II,III i IV <sup>32</sup>.

Kao jedno od opšte prihvaćenih pravila je da selektivnu disekciju vrata treba izvoditi kod bolesnika koji imaju karcinom glave i vrata a u velikom su riziku za pojavu metastatske bolesti u regionalnim cervikalnim limfonodusima. Primarno selektivna disekcija vrata se izvodi kod bolesnika sa klinički nodus negativnim vratom kod koji je incidence pojave okultnih metastaza od 15-20%. Selektivna disekcija vrata je našla svoje mesto i kod bolesnika sa verifikovanim metastaza u cervikalnim limfonodusima, ali najčešće uz primenu postoperativne radioterapije.

### **1.8.1. Usna duplja**

Selektivna disekcija vrata ima veoma važnu ulogu kod bolesnika sa karcinomom usne duplje. Najčešće primarne lokalizacije su jezik i pod usne duplje. U ranoj fazi bolesti, što podrazumeva T1 i T2 stadijum, ovi bolesnici pokazuju veliku sklonost pojavi metastaza u regionalnim limfnim nodusima. Svakako da je rizik za pojavu metastaza u značajnoj povezanosti sa veličinom primarnog tumora i dubinom invazije. Kod ovih bolesnika sa klinički nodus negativnim vratom indikovana je ipsilateralna selektivna disekcija vrata. Rizik za pojavu metastaza u regionalnim limfnim nodusima je najveći u nodusima od I do III nivoa vrata. Bilateralne selektivne disekcije vrata indikovane su kod bolesnika sa primarnom lokalizacijom na podu usne duplje i ventralne strane jezika.

### **1.8.2. Farinks**

Karcinomi faringealne lokalizacije veoma često pokazuju sklonost ka pojavi cervikalnih metastaza. Ono što je izuzetno bitno napomenuti je da je limfna drenaža

farinksa bilateralna. Kod bolesnika sa klinički negativnim vratom, selektivna disekcija vrata je indikovana kada se primarni tumor tretira hirurški. Neki od onkohirurga smatraju da ako je indikovana postoperativna radioterapija nije neophodno izvoditi bilateralne disekcije vrata jer smatraju da je radioterapija sasvim dovoljna. Međutim ako postoje kontralateralno palpabilni limfonodusi neophodno je izvesti bilateralne disekcije vrata.

Karcinomi hipofarinkse lokalizacije često metastaziraju obostrano. Preporučuje se izvođenje bilateralne disekcije vrata kod klinički negativnog vrata. Tumori koji zahvataju lateralni zid piriformnog sinusa obično ne metastaziraju kontralateralno<sup>70</sup>.

Koje su činjenice koje podržavaju predložene stavove o indikacijama selektivnih disekcija. Candela i saradnici saopštavaju da su u samo kod 1 bolesnika tj 0,3% je imalo pojavu metastaza van II-IV nivoa vrata kod bolesnika orofarinksne i hipofarinksne lokalizacije<sup>71</sup>. Byers i saradnici navode da je stopa recidiva posle lateralne disekcije vrata 3,9% kod bolesnika sa klinički negativnim vratom. Kod bolesnika sa klinički pozitivnim nodusima vrata pojava recidiva je bila 7,3% a čak kod 90 % njih je primenjena i postoperativna radioterapija<sup>14</sup>.

Kod bolesnika sa multiplim nodusima vrata regionalna rekuretnost se javila u 30% onih bolesnika kod kojih je sprovedena i postoperativna radioterapija a 33% je bila u grupi bolesnika koji su lečeni adjuvantnom radioterapijom<sup>72</sup>. Svakako da ova studija upozorava da multipli pozitivni nodusi nisu indikacija za primenu selektivne disekcije vrata. Ali postoje i podaci koji promovišu primenu selektivne disekcije vrata čak i kod N2-N3 stadijuma nodusa. Byers i saradnici saopštavaju da kod bolesnika sa početnim stadijumom primarnog tumora a uznapređovalom nodalnom bolesti veoma nisku stopu rekuretnosti 11%.

Na univerzitetu u Tenesiju pacijenti su tretirani sa cisplatinom i konkomitantnom radioterapijom. Potom je izvođena selektivna disekcija vrata i dobijeni su odlični rezultati u kontroli regioanlne bolesti.

### **1.9. Selektivna disekcija vrata i klinički N0 vrat**

Terapijski stavovi prema klinički nodus negativnom vratu (N0) su do danas još uvek kontroverzni. Kod klinički nodus negativnog vrata brojni onkohirurzi glave i vrata

prihvatili su elektivnu disekciju kao adekvatnu proceduru u postupku lečenja primarnog tumora. Ova procedura, ranije zvana profilaktička a danas elektivna, prošla je sve etape disekcije od radikalne, potom funkcionalne i modifikovane radikalne ili do selektivnih disekcija vrata i izvođena unilateralno i bilateralno.

Klinički negativan vrat podrazumeva palpatorno i ultrazvučno (a vrlo često i CT/NMR potvrđeno) odsustvo uvećanih cervikalnih limfonodusa. Subkliničke metastaze označavaju postojanje depozita u limfonodusima sa nemogućnošću otkrivanja palpacijom i nesigurnošću otkrivanja savremenim imiging medotadama, Rtg, ultrazvukom, CT i NMR. Mikrometastaze su sekundarni depoziti u nodusima koji se otkrivaju mikroskopskim pregledom uklonjenih nodusa prilikom disekcije vrata. Verovatnoća postojanja okultnih metastaza zavisi od brojnih faktora. Najznačajniji je svakako dubina infiltracije samog primarnog tumora i submukozne limfatičke drenaže.

Termin *elektivna* je savremen termin za *profilaktička*, zato što disekcija vrata u odsustvu potvrde o prisustvu metastaza ne sprečava ništa. U vreme Hayes Martina, bilo je nekih blagih sugestija da profilaktička disekcija zapravo sprečava "nešto", ali nije bilo jasno šta je to nešto. Sam Martin bio je protivnik elektivne disekcije, kao i elektivne radioterapije koju su u njegovo vreme agresivno nametali radioterapeuti. Jednu i drugu smatrao je nepotrebnom kod nodus negativnog vrata (N0) i isticao je ulogu limfonodusa kao barijere u diseminaciji malignih ćelija koji mogu za izvesno vreme da ograniče tumorski rast, u ovom području a koje je inače pristupačno za kurativnu hirurgiju ili radioterapiju. Zaključke je zasnivao na statističkoj analizi podataka iz Memorial Hospital-a, da je isuviše mali broj pacijenata koji bi imali koristi od elektivne disekcije, da bi njena primena bila opravdana. Poznato je da je to bilo vreme klasične radikalne disekcije a da se Martin-ov stav zasnivao na njegovim striktnim indikacijama za radikalnu disekciju od kojih je prva: mora postojati definitivna potvrda da je karcinom prisutan u cervikalnim limfonodusima. Zbog toga se elektivna disekcija nije uklapala u terapijske koncepcije.

Evaluacija klinički nodus negativnog vrata na prvom mestu zavisi od tehnološko medicinskih mogućnosti i dostignuća. Evaluacija palpacijom je od suštinske važnosti ali nepouzdana u otkrivanju skrivenih subkliničkih i mikroskopskih metastaza. Konfuzija i oko termina skrivene ili okultne metastaza takođe utiče na planiranje otkrivanja i terapijskih postupaka. Subkliničke metastaze označavaju postojanje depozita u

limfonodusima sa nemogućnošću otkrivanja palpacijom i nesigurnošću otkrivanja imidžing metodama kao što su Rtg, ultrazvukom, CT i MR. Mikrometastaze su sekundarni depoziti u nodusima koji se otkrivaju mikroskopskim pregledom uklonjenih nodusa prilikom disekcije vrata.

Smatra se da je palpacija vrata sa pogrešnim zaključkom u oko 20% do 50% slučajeva. Preciznost zavisi od kliničkog iskustva lekara koji vrši pregled bolesnika, kao i od fizičkog habitusa bolesnika, da li je sa kratkim i debelim vratom ili dugim i tankim ali i od prethodnih terapijskih i dijagnostičkih postupaka. Napredak u tehnikama slikanja pomoću ultrazvuka, kompjuterizovane tomografije i magnetne rezonance smanjio je stopu pogrešaka u određivanju faze oboljenja vrata kada se mali limfonodusi ne mogu utvrditi palpacijom<sup>73</sup>. Fina aspiracija iglom, vođena ultrazvukom poboljšava preciznost u dijagnostikovanju i doseže je čak do 90% kada je sprovode eksperti za ultrazvuk i finu biopsiju iglom. *Michiel* i saradnici uspeali su da otkriju uz pomoć ultrazvukom izvođene aspiracione citologije 75% okultnih metastaza, bez lažno pozitivnih rezultata, ali nisu uspeali da otkriju preostalih 25% jer je veličina nodusa zahvaćenih mikrometastazama bila previše mala<sup>74</sup>. Potrebno je znati da ni rutinsko histopatološko ispitivanje nije često u stanju da otkrije mikro depozite.

Jedna od velikih dilema u onkohirurgiji glave i vrata je rešavanje klinički nodus negativnog vrata kod prisustva verifikovanog planocelularnog karcinoma. Postavlja se pitanje da li vrat bez klinički verifikovanih depozita u limfonodusima treba lečiti ili čekati. Odgovor je u pitanju: da li postoji mikroskopski prisutna bolest u limfonodusima koja opravdava terapiju? Kada ne postoje palpabilne i detektabilne cervikalne metastaze pred onkohirurgom su tri terapijske alternative: 1. *elektivna disekcija vrata*; 2. *elektivna radioterapija vrata* i 3. *redovne kontrole bez primarne terapije tj. "politika pažljivog čekanja" ("watchful waiting policy") i lečenje ukoliko okultne metastaze postanu manifestne.*

Kada se postavi ovakva dilema pred onkohirurga koja vrsta elektivne terapije će biti primenjena odluku treba doneti u odnosu na terapiju primarnog tumora. Iako su literaturi podatci da je rekurentnost regionalne bolesti nakon elektivne radioterapije vrata manji od 5%, nalazimo otpor u širokoj primeni ove vrste terapije. Mnogi autori ukazuju na štetnost radioterapije na imuni sistem bolesnika, pojavu fibroze i otežano otkrivanje pojave recidiva metastaza. Još jedan od razloga za ne prihvatanje elektivne

radioterapije je smanjenje mogućnosti lečenja ako dođe do pojave sekundarnog karcinoma što se prema podacima dešava u oko 10-40% slučajeva. Svakako da je terapijski uspeh ili neuspeh jasniji nakon elektivne disekcije vrata iz prostog razloga što imamo patohistološku potvrdu da li se radi o vratu sa ili bez okultnih metastaza. To nije slučaj kod primene elektivne radioterapije jer se tu isključivo oslanjamo na pouzdanost imidžing metoda.

Kontroverze u vezi s primenom elektivne disekcije vrata postoje još od njenog uvođenja, još iz vremena kada je shvatana kao profilaktička operacija, koja ima mogućnost da spreči širenje maligne bolesti. U tom smislu sprovedeni su brojni eksperimenti da se utvrdi uloga regionalnih limfonodusa u regionalnom i udaljenom metastaziranju. Sudbina malignih ćelija u regionalnim limfonodusima je različita. Prisustvo maligne ćelije u limfonodusu ne mora da znači metastazu. Nastanak metastaza nije mehanički već imunobiološki proces. Maligne ćelije u limfonodusima mogu se mitozama transformisati u metastaze, mogu postati mitotički neaktivne "uspavane" na neodređeno vreme, ili se mogu degenerisati i "umreti". Klinički i histološki pozitivan limfonodus pokazuje prisustvo malignih ćelija sa mitotičkom aktivnošću. Histološki negativan nodus ne pokazuje navedene osobine, što može da znači da maligne ćelije nisu nikada dospele u njega, ili su dospele a nisu se zadržale, ili su se destruisale.

Uloga regionalnih limfonodusa i pored brojnih istraživanja velika je nepoznanica do danas. Eksperimentalno je pokazano da tumorske ćelije lako prolaze kroz limfonodus čak i kada je ispunjen metastatskim depozitom na šta je prvi ukazao *Sträuli* a kasnije potvrdili i drugi istraživači koji nalaze da regionalni limfonodusi značajno ne zaustavljaju tumorsku diseminaciju i pored činjenice da nastaje izvesna destrukcija malignih ćelija u limfonodusi<sup>75,76</sup>. U drugim eksperimentima je pokazano da limfonodusi mogu da budu barijera širenju tumora, ograničeno vreme od oko tri sedmice<sup>77</sup>.

Nedovoljna saznanja o ulozi limfonodusa u procesu metastaziranja i efikasnoj barijeri tumorskog širenja ili činiocu tumorske diseminacije, dovode do kontroverznih pristupa elektivnom ispražnjenju vrata. Osnovni problemi elektivnih disekcija u vezu je sa značajem okultnih metastaza, s pitanjem da li okultne metastaze uvek postaju klinički manifestne, kada treba uraditi elektivnu disekciju, koji će bolesnici imati korist, a kojim

neće koristiti elektivna disekcija itd.

U kliničkoj onkohirurškoj praksi odluka o elektivnoj disekciji vrata donosi se posle studiozne procene primarne neoplazme. Primarni tumor treba svestrano upoznati i proučiti u odnosu na lokalizaciju, lokalnu proširenost, T kategoriju, submukoznu limfatičku drenažu, način i dubinu lokalne invazije, stepen histološke diferencijacije, na visinu rizika metastaziranja, uz eventualno izučavanje imunološkog statusa i odgovora domaćina koristeći, naravno, postojeća znanja i sopstvena iskustva. I pored svega ovo je ipak velika nepoznanica. U renomiranim onkohirurškim centrima odluke se donose na osnovu uporednih analiza i sopstvenih saznanja. Dileme ne bi postojale kada bi mogli utvrditi da u nodus negativnom vratu postoje okultne, subkliničke ili mikrometastaze, što bi preferiralo limfadenektomiju, ali u najvećem broju limfonodusi su histopatološki negativni.

Učestalost cervikalnih metastaza kod karcinoma hipofarinksa je velika, posebno kod lokalizacija u sinusu piriformisu, gde se mogu naći u 70 - 85% bolesnika<sup>78</sup>. Ovaj i drugi podaci upućuju na mogućnost velikog prisustva okultnih metastaza ove lokalizacije. *Mikić* je objavio podatke iz serije od 129 bolesnika sa karcinomom hipofarinksa koji su hirurški lečeni a kod kojih je kod N0 vrata utvrđeno prisustvo 13.4% okultnih metastaza, odnosno 15.5% sa lokalizacijom u sinusu piriformisu<sup>6</sup>. *Petrović* je u seriji od 281 elektivne disekcije vrata, analizirao 27 bolesnika sa karcinomom hipofarinksa i našao u ovoj grupi 63% okultnih metastaza<sup>79</sup>. U istoj seriji takođe je utvrdio prisustvo okultnih metastaza kod primarne lokalizacije mezofarinksa u 43%, baze jezika u 45% i poda usne duplje i jezika u 19% bolesnika.

Kada govorimo o orofaringealnom karcinomu a opet u zavisnosti od primarne lokalizacije 44-78% bolesnika ima manifestne regionalne cervikalne metastaze. Cervikalne metastaze su lokalizovane u II i III nivou vrata a značajno manje i IV nivou vrata. Oko 12% bolesnika ima manifestaciju cervikalnih metastaza u I nivou vrata. Ovako visok procenat pojave regionalnih metastaza nas upućuje na veliku sumnju kod bolesnika sa ovom primarnom lokalizacijom tumora i mogućnošću nalaženja okultnih metastaza. Analizirajući dve velike studije koje su ispitivale vrednost elektivne disekcije vrata kod bolesnika sa karcinomom poda usta i jezika. Kod jedne grupe bolesnika sa karcinomom poda usta i klinički negativnim vratom učinjena je radikalna disekcija vrata i nađeno je 49% okultnih metastaza, dok je kod druge grupe prihvaćena stav redovnih

kontrola bez terapije N0 vrata. U drugoj grupi je došlo do pojave razvoja metastaza u cervikalnim limfonodusima u 53%. Preporuka grupe autora koji su analizirale ove studije je da je radikalna diskekcija vrata previše agresivna metoda i da se isti rezultati postižu primenom selektivne disekcije vrata.

Tabela 1: Distribucija metastaza u cervikalnim limfonodusima u zavisnosti od lokalizacije primarnog tumora

Nivoi vrata	Primarno mesto karcinoma
I	Donja usna Pod usne duplje Mukoza obraza Jezik Gingiva Kavum nosa i paranazalni sinusi
II	Orofarinks (meko nepce, tonzile, baza jezika) Valekule i glosopiglitični nabor Supraglotis i glotis
III	Larinks (naročito glotis, supraglotis i subglotis) Hipofarinks Kaudalno deo baze jezika
IV	Hipofarinks Subglotis Traheja Tiroidna žlezda
V	Epifarinks Gastrointestinalni predeo - želudac
VI	Tiroidna žlezda Subglotis Traheja



Za razliku od terapijske disekcije vrata, elektivna disekcija je indikovana kada se vrat eksploriše radi hirurškog pristupa primarnom tumoru, ili kada se proceni da pacijent neće biti dostupan za redovno praćenje, a u oba slučaja postoji visok rizik okultnih metastaza u limfonodusima vrata. Danas se elektivna disekcija vrata ne izvodi kao radikalna disekcija. Modifikovana radikalna disekcija je najobuhvatnija limfadenektomija sa neznatnim morbiditetom i mnogi je preferiraju. Porast popularnosti elektivnog tretiranja vrata predstavlja glavni podsticaj konzervativnijim disekcijama kao što su brojne selektivne disekcije vrata, naročito afirmisane u Sjedinjenim Državama. Zbog toga su elektivne disekcije vrata danas najčešći izbor i zastupljenost našle u selektivnim disekcijama.

## **II CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Nekontrolisana regionalna bolest često je nerešiv problem i veliki izazov u terapiji karcinoma glave i vrata, pošto je neuporedivo lakše kontrolisati primarni tumor nego otkriti i kontrolisati metastatske depozite u nodusima vrata.

Radikalna disekcija vrata vremenom je postala glavno uporište i standardna metoda u onkološkoj kontroli cervikalnih metastaza i nikada se ne bi dovodila u pitanje njena vrednost kada bi bila u potpunosti onkološki sigurna procedura. Vremenom se javila ideja o usavršavanju klasične radikalne disekcije vrata s ciljem da se ograniči postoperativni morbiditet a koji ne bi imao negativan uticaj na onkološku kontrolu bolesti. Formulirana je koncepcija modifikovane radikalne disekcije vrata i selektivne disekcije vrata s ciljem da se sačuvaju nelimfatičke strukture a da se odstrane pojedini limfatici vrata.

Na popularisanju selektivne disekcije vrata i modifikovane radikalne disekcije vrata javljali su se oprečni stavovi koji su osporavali ili preneglašavali njenu vrednost. Neusaglašenost je prisutna u manjoj meri i danas ali je sve veći broj retrospektivnih kliničkih studija i osnovnih istraživanja koja nastoje da objektivno procene onkološku vrednost selektivne disekcije vrata.

Terapija malignih tumora glave i vrata na Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu, utemeljena sedamdesetih godina prošlog veka u punom je zamahu. Iz tih godina potekao je savremen pristup cervikalnim metastazama, od afirmacije i utemeljenja radikalne disekcije, do uvođenja funkcionalne disekcije vrata, pa do prihvatanja koncepcije i uvođenja selektivnih disekcija vrata.

S obzirom na dugogodišnja iskustva Klinike u lečenju bolesnika sa malignim tumorima glave i vrata korišćenjem brojnih modaliteta disekcija vrata postavili smo cilj da u kliničkoj retrospektivnoj studiji proverimo onkološku vrednost selektivne disekcije vrata. Potrebno je da proverimo da li ona isto toliko dobro kontroliše metastatsku bolest u nodusima vrata kao modifikovana radikalna disekcija.

Da bi dobili odgovore na postavljena pitanja formulirani su sledeći ciljevi istraživanja:

1. Istražiti kliničke karakteristike bolesnika praćenjem primarne lokalizacije tumora, T kategorija, N kategorija, lokalizacija nodusa po grupama i nivoima vrata (kod klinički nodus pozitivnog vrata), raspodele prema kliničkom stadijumu bolesti, patohistološkoj građi primarnog tumora i regionalnih metastaza;
2. Analizirati, kod klinički nodus pozitivnog vrata (N+) modalitete selektivnih disekcija vrata i modifikovanih radikalnih disekcija vrata u odnosu na primarnu lokalizaciju tumora, T kategoriju, N kategoriju, histološku građu tumora i gradus tumora;
3. Analizirati terapijske rezultate u bolesnika sa klinički nodus negativnim vratom (N0) kod kojih je u istom aktu izvedena operacija primarnog tumora i selektivna disekcija vrata; i kod bolesnika kod kojih nije učinjena selektivna disekcija vrata u istom aktu sa operacijom primarnog tumora;
4. Proveriti potrebu i vrednost radioterapije kod selektivnih disekcija vrata, sa klinički nodus negativnim (N0) i klinički nodus pozitivnim(N+) vratom;
5. Utvrditi onkološke vrednosti selektivnih disekcija vrata kroz lokoregionalnu kontrolu bolesti. Analizirati vreme pojavljivanja recidiva metastaza i vreme javljanja prema nivoima vrata;
6. Analizirati kumulativnu verovatnoću preživljavanje bolesnika sa selektivnim disekcijama kod klinički nodus negativnog (N0) i klinički nodus pozitivnog (N+) vrata;
7. Na osnovu rezultata analize definisati terapijski algoritam za bolesnike sa karcinomima farinksne i oralne regije kod klinički nodus negativnog i klinički nodus pozitivnog vrata, a u cilju usavršavanja terapije;

### III MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je sprovedeno na Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Istraživanjem je obuhvaćeno 608 bolesnika lečenih u desetogodišnjem periodu od 1. januara 1992. do 31. decembra 2001. godine koji su konzilijarno praćeni najmanje 5 godina po sprovedenoj terapiji. Patohistološka ispitivanja su vršena u Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Radioterapija je sprovedena na Institut za onkologiju i radiologiju Srbije.

S obzirom da je sprovedena retrospektivna klinička studija, odnosno longitudinalna studija, izbor ispitanika i obeležja posmatranja izvršeni su na osnovu podataka iz istorija bolesti.

U okviru istraživanja formulisali smo dve grupe bolesnika.

- Prvu grupu čine bolesnici sa *klinički nodus negativnim (N0) vratom* kod kojih je u istom aktu izvedena operacija primarnog tumora i selektivna disekcija vrata.
- Drugu grupu čine će bolesnici sa *klinički nodus pozitivnim (N+)vratom* kod kojih je u istom aktu izvedena operacija primarnog tumora i selektivna disekcija vrata–grupa.

Formulisane se dve kontrolne grupe bolesnika.

- Prvu grupu čini bolesnici sa *klinički nodus negativnim (N0) vratom* kod kojih nije u istom aktu izvedena operacija primarnog tumora i selektivna disekcija vrata.
- Drugu grupu čini bolesnici sa *klinički nodus pozitivnim (N+) vratom* kod kojih je u istom aktu izvedena operacija primarnog tumora i jedna od modifikovanih radikalnih disekcija vrata.

Odluka o modalitetima lečenja donošena je konzilijarno u okviru Konzilijuma za maligne bolesti otorinolaringološke i maksilofacijalne regije.

Za svakog ispitanika registrovaće se sledeća obeležja posmatranja: Demografske (pol, starost); kliničke (lokalizacija primarnog tumora, T kategorija, N kategorija, patohistološka obeležja, gradus, tok bolesti, regionalni relaps, dužina praćenja, petogodišnje preživljavanje. Za numerička obeležja posmatranja registrovaće se vrednosti a za atributivna utvrdiće se odgovarajuće kategorije.

Instrument istraživanje je posebno formiran upitnik a unošenjem ispitivanih varijabli formiraće se baza podataka.

- 1 Pol (muški,ženski)
- 2 Godine života
- 3 Otkrivene metastaze u vratu (istovremeno sa primarnim tumorom, disekcijom vrata, posle lečenja primarnog tumora)
- 4 TNM klasifikacija ( T kategorija: Tx, T0,T<sub>1S</sub>, T1, T2, T3, T4
5. Lokalizacija primarnog tumora (farinks, usna duplja)
6. Farinks (mezofarinks, hipofarinks)
7. Usna duplja (pod usta, jezik)
8. TNM klasifikacija ( M kategorija: M0,M1)
- 9 TNM klasifikacija ( N kategorija: Nx,N0,N1, N2a, N2b, N2,c N3)
- 10 Lokalizacija metastaza u vratu po nivoima: (nivo I, nivo II, nivo III, nivo IV, nivo V, nivo VI)
- 11 Lokalizacija meta u vratu: (jednostrano,obostrano, kontralateralno)
12. Jednostrano (ipsilateralno,kontralateralno)
13. Vreme u mesecima proteklo od lečenja primarnog tumora do pojave regionalne metastaze
14. Vrsta terapije primarnog tumora i No vrata (izolovana ,kombinovana)
15. Izolovana terapija primarnog tumora i N0 vrata( hirurgija,radioterapija,hemioterapija)
16. Kombinovana etrapija primarnog tumora i N0 vrata(hirurgija + radioterapija, radioterapija + hirurgija, radioterapija + hemioterapija, hemioterapija + hirurgija)
17. Istovremeno sprovedena hirurgija primarnog Tu i metastaze(da, ne, nepoznato)
18. Vrsta hirurške terapije primarnog tumora (faringektomija,op tu mezofaringis,op tu usne duplje)
19. Faringolaringektomija (totalna faringolaringektomija,parcijalna faringektomija)
20. Op tu usne duplje (ekscizija poda usta,ekscizija jezika,resekcija usne)
21. Vrsta hirurgije metastatskog depozita(jednostrana,obostrana)
22. Jednostrana disekcija vrata(radikalna disekcija vrata,modifikovana radikalna disekcija vrata,selektivna disekcija vrata,proširena radikalna disekcija vrata)
23. Obostrana disekcija vrata( MRDV i RDV, RDV i selektivna,MRDV i selektivna,MRDV+MRDV,SDV+SDV)
24. Selektivna disekcija vrata (selektivna disekcija vrata supraomohoidna, selektivna disekcija vrata posterolateralna, selektivna disekcija vrata lateralna, selektivna disekcija vrata anteriorna)
25. Postoperativna radioterapija (da,ne)
- 27 Patohistologija primarnog tumora (planocelularni karcinom,adenikarcinom,nediferentovani karcinom)
28. Histološki gradus tumora (diferentovan, nediferentovan)
29. Diferentovanost (dobro diferentovan,srednje diferentovan,slabo diferentovan)
30. Nukleusni gradus tumora( G1,G2,G3,G4)
31. Meta depozit HP verifikovan (da,ne)
32. Patohistologija metastatskih depozita (planocelularni karcinom, slabodiferentovani karcinom/adenokarcinom, nediferentovana neoplazma,adenokarcinom)
33. Pojave recidiva primarnog tumora (da,ne ,nepoznato)
34. Pojava recidiva metastaze po završenom lečenju (da,ne)
35. Pojava recidiva metastaze operisane/neoperisane strane(operisane strane,neoperisane strane,operisane i neoperisane strane)
36. Pojava recidiva meta u mesecima po završenom lečenju
37. Pojava recidiva primarnog tumora po završenom lečenju u mesecima

38. Vrsta terapije recidiva metastaze(izolovana,kombinovana /simptomatska + palijativna)
39. Izolovana(hirurgija,radioterapija,hemioterapija,bez terapije)
40. Ishod lečenja(živ,mrtav)
41. Preživeli (sa prisutnom bolesti,bez prisutne bolesti)
42. Preživljavanje u mesecima/godinama po sprovedenom lečenju

U obradi rezultata istraživanja koristiće se metode deskriptivne i inferencijalne statistike.

### **Statistička metodologija**

U ovom radu su korišćeni sledeći statistički metodi:

#### *1.Sređivanje podataka:*

1.1.grupisanje

1.2.tabeliranje

1.3.grafičko prikazivanje:

1.3.1.kružni strukturni dijagram

1.3.2.poligon frekvencija

1.3.3.stubičasti dijagram

1.4.funkcije razvoja pojave u vremenu

#### *2.Deskriptivni statistički metodi:*

2.1.mere centralne tendencije:

2.1.1.aritmetička sredina -  $\bar{x}$

2.1.2.medijana -  $med$

2.2.mere varijabiliteta

2.2.1.standardna devijacija -  $sd$

2.2.2.koeficijent varijacije -  $cv(\%)$

2.2.3.standardna greška -  $SE$

Od metoda inferencijalne statistike u radu su našle primenu:

1. Metod za procenu vrednosti statističkih parametara u osnovnom skupu ( 95% interval poverenja )

2.Metode za procenu razlike:

2.1.Te test -  $t$

2.2.Hi kvadrat -  $\chi^2$

2.3.Fisher-ov test tačne verovatnoće nulte hipoteze - P

2.4.Jednofaktorska analiza varijanse za proporcije -  $F_p$

3.Metode za procenu razvoja pojave u vremenu (Kaplan - Meier metod i Log Rank test).

Posebna pažnja usmeriće se na metod korišćenja metode za procenu razvoja pojave u vremenu – preživljavanje (Kaplan-Meier test, Log Rank test).

## IV REZULTATI ISTRAŽIVANJA

### IV 1. KLINIČKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA

Većina bolesnika obuhvaćena ovom studijom su 445 (73%) muškog i 163 (27%) ženskog pola.

DIJAGRAM 1. STRUKTURA BOLESNIKA PREMA POLU

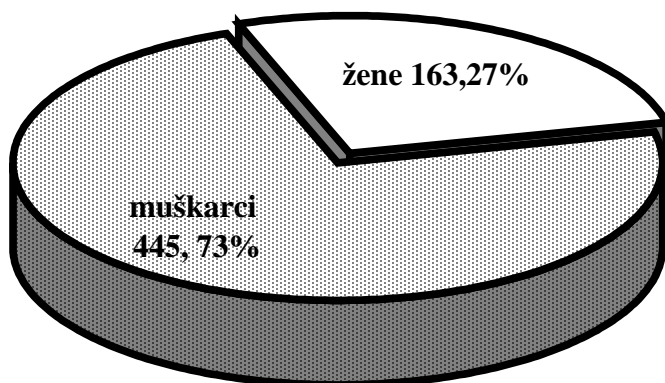


TABELA 1. DISTRIBUCIJA BOLESNIKA PO ŽIVOTNOM DOBU

		Životno doba u vreme hospitalizacije					
		N	Mean	SD	Med	Min	Maks
Pol	muški	445	56.31	7.93	55.00	43.00	76.00
	ženski	163	54.20	9.15	53.00	26.00	69.00
	Total	608	55.75	8.32	54.00	26.00	76.00

Prosečno životno doba svih ispitanika je 55.75 godina. Od toga ispitanici muškog pola su 56.31 a ženskog polja 54.20. Razlika prosečnih vrednosti godina života ispitanika muškog i ženskog pola statistički značajna ( $t=2.793$ ;  $df= 606$ ;  $p =0.05$ ).



**TABELA 2. DISTRIBUCIJA BOLESNIKA PO LOKALIZACIJI PRIMARNOG TUMORA U ODNOSU NA T KATEGORIJU**

			Lokalizacija primarnog tumora		Ukupno
			farinks	usna duplja	
T kategorija	T1	N	128	80	208
		%	61.5%	38.5%	100.0%
	T2	N	208	96	304
		%	68.4%	31.6%	100.0%
	T3	N	56	40	96
		%	58.3%	41.7%	100.0%
Svega		N	392	216	608
		%	64.5%	35.5%	100.0%

Među bolesnicima sa više od polovine je zastupljena primarna lokalizacija karcinoma u farinksnoj regiji. Kod bolesnika sa farinksnom regijom primarnog tumora sa više od polovine dominira T2 kategorija, sa približno jednom trećinom T1 kategorija. Kod bolesnika sa lokalizacijom primarnog karcinoma u usnoj duplji približno su isto zastupljene T1 i T2 kategorija. Kod obe grupe bolesnika najmanje je zastupljena T3 kategorija ( $t=4.431$ ;  $df= 2$ ;  $p =0.109$ ).

**TABELA 3. DISTRIBUCIJA BOLESNIKA PO LOKALIZACIJI PRIMARNOG TUMORA FARINKSA U ODNOSU NA T KATEGORIJU**

			Farinks		Ukupno
			mezofarinks	hipofarinks	
T komponenta TNM klasifikacije	T1	N	48	80	128
		%	37.5%	62.5%	100.0%
	T2	N	96	112	208
		%	46.2%	53.8%	100.0%
	T3	N	24	32	56
		%	42.9%	57.1%	100.0%
Svega		N	168	224	392
		%	42.9%	57.1%	100.0%

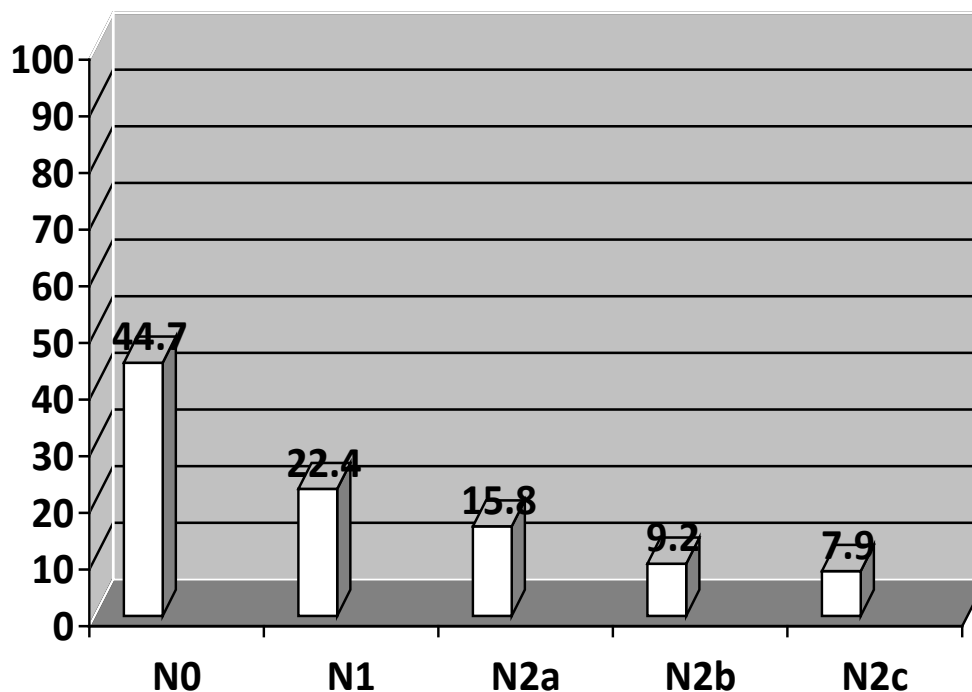
Hipofarinks kao primarna lokalizacija tumora je gotovo zastupljena sa dve trećine u odnosu na broj bolesnika sa farinksom lokalizacijom. T2 kategorija je najzastupljenija. Kod bolesnika sa lokalizacijom karcinoma u mezofarinsku T2 kategorija je zastupljena sa gotovo 50%. (t=2.423; df= 2;p =0.298).

**TABELA 4. DISTRIBUCIJA BOLESNIKA PO LOKALIZACIJI PRIMARNOG TUMORA USNE DUPLJE U ODNOSU NA T KATEGORIJU**

			Usna duplja		Ukupno
			pod usta	jezik	
T komponenta TNM klasifikacije	T1	N	40	40	80
		%	50.0%	50.0%	100.0%
	T2	N	40	56	96
		%	41.7%	58.3%	100.0%
	T3	N	16	24	40
		%	40.0%	60.0%	100.0%
Svega		N	96	120	216
		%	44.4%	55.6%	100.0%

Među bolesnicima sa karcinomom usne duplje najbrojnija je grupa bolesnika sa karcinomom jezika sa preko 50%. Među njima preovladava T2 kategorija sa skoro 60%. Kod bolesnika sa lokalizacijom karcinoma pod usta istu zastupljenost imaju T1 i T2 kategorija a značajno manje je zastupljen aT3 kategorija. (t=1.62; df= 2;p =0.445).

DIJAGRAM 2. DISTRIBUCIJA BOLESNIKA PREMA N KATEGORIJI



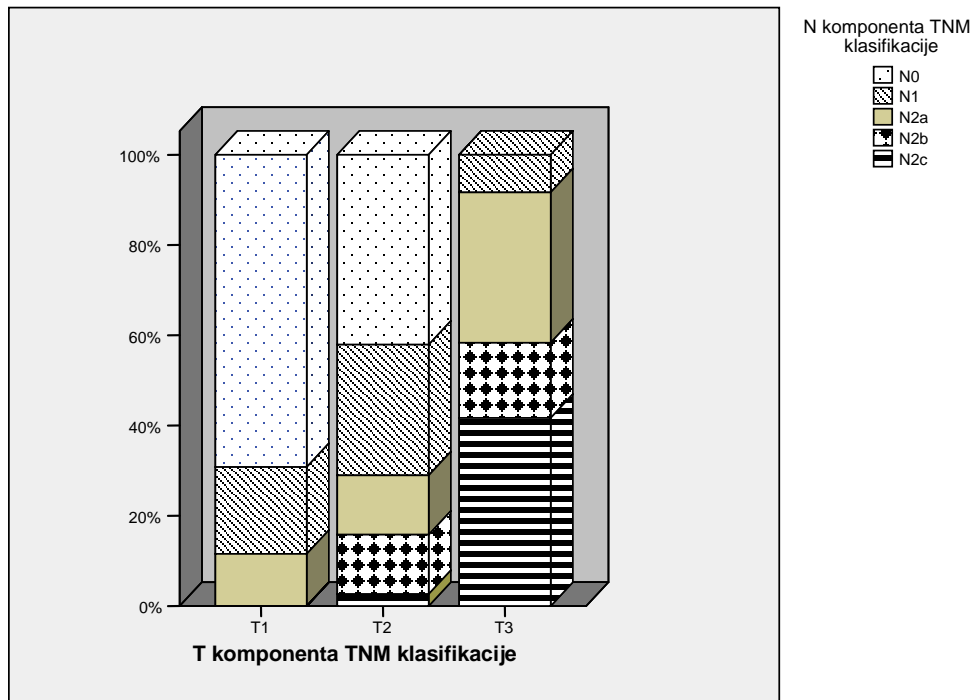
U našoj studiji N0 kategorija je najzastupljenija sa skoro 50%. N1 kategorija je zastupljena sa jednom petinom u odnosu na ukupan broj. Najmanje je zastupljena N2 kategorija (N2a i N2b) što je i za očekivati jer selektivna disekcija još uvek nije široko primenjena u poodmakloj fazi nodalne bolesti.

TABELA 5. DISTRIBUCIJA BOLESNIKA PO N KATEGORIJI U ODNOSU NA T KATEGORIJU

			N kategorija					Total
			N0	N1	N2a	N2b	N2c	
T kategorija	T1	N	144	40	24	0	0	208
		%	69.2%	19.2%	11.5%	.0%	.0%	100.0%
	T2	N	128	88	40	40	8	304
		%	42.1%	28.9%	13.2%	13.2%	2.6%	100.0%
	T3	N	0	8	32	16	40	96
		%	.0%	8.3%	33.3%	16.7%	41.7%	100.0%
Total		N	272	136	96	56	48	608
		%	44.7%	22.4%	15.8%	9.2%	7.9%	100.0%

Analizirajući bolesnike po T i N kategorijama 50 posto od svih ispitanika je bilo T2 kategorije. Najmanje zastupljena je T3 kategorija, te postoji visoka statistička značajnost. ( $t=304.864$ ;  $df= 8$ ;  $p =0.000$ ).

**DIJAGRAM 3. DISTRIBUCIJA BOLESNIKA PREMA N KATEGORIJI U ODNOSU NA T KATEGORIJU**



Sagledavajući distribuciju bolesnika u odnosu na T i N kategorije našli smo da su najzastupljenije T1N0 i T2N0 kategorije sa jednom trećinom u odnosu na ukupan broj, što je i razumljivo jer selektivna disekcija i ima za sada najveću primenu kod bolesnika sa ovim stadijumom bolesti.

**TABELA 6. DISTRIBUCIJA BOLESNIKA SA KLINIČKI NODUS NEGATIVNIM VRATOM I KLINIČKI NODUS POZITIVNIM VRATOM U ODNOSU NA T KATEGORIJU**

			Nodus		Ukupno
			N0	N+	
T komponenta TNM klasifikacije	T1	N	144	64	208
		%	69.2%	30.8%	100.0%
	T2	N	128	176	304
		%	42.1%	57.9%	100.0%
	T3	N	0	96	96
		%	.0%	100.0%	100.0%
Svega		N	272	336	608
		%	44.7%	55.3%	100.0%

U studiji bolesnici sa klinički negativnim vratom su dominantno imali T1 i T2 stadijum primarne bolesti. U stadijumu T3 nije bilo bolesnika sa klinički N0 vratom. To govori u prilog da karcinomi cervikofacijalne regije u podmakloj fazi veoma često daju regionalne metastaze i postoji visoka statistička značajnost ( $t=129.041$ ;  $df= 2$ ;  $p =0.000$ ).

**TABELA 7. DISTRIBUCIJA BOLESNIKA PO N KATEGORIJI U ODNOSU NA PRIMARNI TUMOR FARINKSA**

			N kategorija					Ukupno
			N0	N1	N2a	N2b	N2c	
Farinks	mezofarinks	N	80	32	16	24	16	168
		%	47.6%	19.0%	9.5%	14.3%	9.5%	100.0%
	hipofarinks	N	96	56	48	24	0	224
		%	42.9%	25.0%	21.4%	10.7%	0%	100.0%
Svega		N	176	88	64	48	16	392
		%	44.9%	22.4%	16.3%	12.2%	4.1%	100.0%

Posmatrajući farinksnu lokalizaciju primarnog tumora došli smo do zaključka da je nešto malo više bilo bolesnika sa hipofarinksnom lokalizacijom od kojih je više od polovine imalo N+ stadijum. Kod mezofarinksne lokalizacije približno isto su zastupljene kategorije N0 i N+. (t=32.667; df= 4;p =0.000).

**TABELA 8. DISTRIBUCIJA BOLESNIKA PO N KATEGORIJI U ODNOSU NA PRIMARNI TUMOR USNE DUPLJE**

			N kategorija					Ukupno
			N0	N1	N2a	N2b	N2c	
Usna duplja	pod usta	N	40	24	8	0	24	96
		%	41.7%	25.0%	8.3%	.0%	25.0%	100.0%
	jezik	N	56	24	24	8	8	120
		%	46.7%	20.0%	20.0%	6.7%	6.7%	100.0%
Svega		N	96	48	32	8	32	216
		%	44.4%	22.2%	14.8%	3.7%	14.8%	100.0%

U studiji je sa više od polovine ispitanika primarne lokalizacije u usnoj duplji zastupljeno sa primarnom lokalizacijom na jeziku. N0 kategorije su podjednako zastupljene i kod primarne lokalizacije na podu usta i jeziku. N2a kategorija je značajnije zastupljena kod primarne lokalizacije tumora na jeziku, čak tri pta više u odnosu na pod usta. (t=24.300; df= 4;p =0.000).

**TABELA 9. UČESTALOST CERVIKALNIH METASTAZA PO NIVOIMA VRATA**

			N kategorija					Ukupno
			N0	N1	N2a	N2b	N2c	
Lokalizacija metastaza u vratu po nivoima	nivo I	N	0	8	0	0	8	16
		%	50.0%	.0%	.0%	.0%	50.0%	100.0%
	nivo II	N	0	48	48	16	16	128
		%	.0%	37.5%	37.5%	12.5%	12.5%	100.0%
	nivo III	N	0	72	40	40	24	176
		%	.0%	40.9%	22.7%	22.7%	13.6%	100.0%
Svega		N	0	120	88	56	48	320
		%	0%	37.5%	27.5%	17.5%	15.0%	100.0%

Raspodela nodusa po nivoima vrata od izuzetnog je značaja kod bolesnika u našoj studiji. Upravo sagledavajući distribuciju nodusa po nivoima može se doći do zaključka o predvidivosti metastaziranja carcinoma farinksne i oralne regije. U našoj studiji nivoi II i III su podjednako zastupljeni što je i za očekivanje u odnosu na primarnu lokalizaciju. Oko 5% je bila zastupljenost I nivoa vrata dok u studiji nije bilo klinički pozitivnih nodusa IV i V nivoa vrata. ( $t=190.253$ ;  $df= 8$ ;  $p =0.000$ ).

**TABELA 10. UČESTALOST NUKLEARNOG GRADUSA TUMORA U ODNOSU NA DIFERENTOVANOST**

			Nuklearni gradus tumora			Ukupno
			G1	G2	G3	
Diferentovanost	dobro diferentovan	N	40	104	16	160
		%	25.0%	65.0%	10.0%	100.0%
	srednje diferentovan	N	16	208	64	288
		%	5.6%	72.2%	22.2%	100.0%
	slabo diferentovan	N	24	32	104	160
		%	15.0%	20.0%	65.0%	100.0%
Svega		N	80	344	184	608
		%	13.2%	56.6%	30.3%	100.0%

U studiji su sa skoro 100% zastupljeni planocelularni karcinomi što je i očekivano. Trećina od ukupnog broja je srednje diferentovana, a u toj podgrupu najbroniji su bolesnici sa G2 nuklearnim gradusom.

## IV 2. ANALIZA DISEKCIJA VRATA KOD KLINIČKI NODUS POZITIVNOG VRATA (N+)

**TABELA 11 . DISTRIBUCIJA BOLESNIKA SA KLINIČKI NEGATIVNIM I POZITIVNIM VRATOM**

	Broj	Procenat	Ukupno
N0	272	44.7	44.7
	336	55.3	55.3
N+			
	608	100.0	100.0
Svega			

U studiji koju smo sproveli više od polovine ispitanika imalo je klinički nodus pozitivan vrat.

**TABELA 12 . DISTRIBUCIJA BOLESNIKA SA KLINIČKI POZITIVNIM VRATOM U ODNOSU NA JEDNOSTRANE I OBOSTRANE DISEKCIJE VRATA**

disekcija vrata	Broj	%	Ukupno
jednostrana	280	83.3	83.3
obostrana	56	16.7	16.7
Svega	336	100.0	100.0

Kod 83% bolesnika sa klinički nodus pozitivnim vratom učinjena je unilateralna disekcija vrata. Značajno je manje zastupljena obostrana disekcija vrata.

**TABELA 13 . DISTRIBUCIJA BOLESNIKA PREMA VRSTAMA DISEKCIJA VRATA**

Vrsta jednostrane disekcije	Broj	%	Ukupno	Cumulative %
modifikovana radikalna disekcija vrata	152	45.2	54.3	54.3
selektivna disekcija vrata	128	38.1	45.7	100.0
Svega	280	83.3	100.0	



Da bi postavili terapijski algoritam za selektivnu disekciju vrata od izuzetnog značaj je zastupljenost i opravdanost te zastupljenosti selektivne disekcije vrata. U našoj studiji su približno isto zastupljene i selektivne disekcije i modifikovana radikalna disekcija što će nam pružiti validne podatke o opravdanosti primene selektivne disekcije.

**TABELA 14 . DISTRIBUCIJA BOLESNIKA PREMA VRSTI SELEKTIVNE DISEKCIJE VRATA**

Selektivna disekcija vrata	Broj	%	Ukupno
supraomohoidna	72	21.4	56.3
lateralna	56	16.7	43.8
Total	128	38.1	100.0

U studiji su dominirali bolesnici sa primarnom lokalizacijom usne duplje i tonzila u odnosu na bolesnike sa primarnom lokalizacijom hipofarinksa, pa ne čudi da je zastupljenija supraomohoidna disekcija u odnosu na lateralnu disekciju vrata.

**TABELA 15 . DISTRIBUCIJA BOLESNIKA PREMA VRSTI DISEKCIJE VRATA U ODNOSU NA PRIMARNU LOKALIZACIJU FARINKSA**

			Jednostrana disekcija vrata		Ukupno
			modifikovana radikalna disekcija vrata	selektivna disekcija vrata	
Farinks	mezofarinks	N	40	32	72
		%	55.6%	44.4%	100.0%
	hipofarinks	N	72	56	128
		%	56.3%	43.8%	100.0%
Svega		N	112	88	200
		%	56.0%	44.0%	100.0%

Kada posmatramo primarnu farinksu lokalizaciju nešto više je zastupljena modifikovana radikalna disekcija vrata ali to je i očekivano jer smo videli da je u ovoj

grupi bolesnika značajno veći broj sa podmaklim T stadijumom tj, T2 I T3 pa je samim tim i nodalna bolest više izražena. ( $t=0,009$ ;  $df= 1$ ;  $p =0.924$ ).

**TABELA 16 . DISTRIBUCIJA BOLESNIKA PREMA VRSTI DISEKCIJE VRATA U ODNOSU NA PRIMARNU LOKALIZACIJU USNE DUPLJE**

			Jednostrana disekcija vrata		Ukupno
			modifikovana radikalna disekcija vrata	selektivna disekcija vrata	
Usna duplja	pod usta	N	8	16	24
		%	33.3%	66.7%	100.0%
	jezik	N	32	24	56
		%	57.1%	42.9%	100.0%
Svega		N	40	40	80
		%	50.0%	50.0%	100.0%

Kod primarne lokalizacije u usnoj duplji imamo podjednak broj urađenih modifikovanih i selektivnih disekcija vrata. ( $t=3,810$ ;  $df= 1$ ;  $p =0.051$ ).

**TABELA 17 . DISTRIBUCIJA BOLESNIKA PREMA VRSTI DISEKCIJE VRATA U ODNOSU NA N KATEGORIJU**

			Jednostrana disekcija vrata		Ukupno
			modifikovana radikalna disekcija vrata	selektivna disekcija vrata	
N kategorija	N1	N	24	104	128
		%	18.8%	81.3%	100.0%
	N2a	N	72	24	96
		%	75.0%	25.0%	100.0%
	N2b	N	56	0	56
		%	100.0%	.0%	100.0%
Svega		N	152	128	280
		%	54.3%	45.7%	100.0%

Kod bolesnika sa N1 kategorijom kod četiri petine je urađena selektivna disekcija vrata. Kada je reč o N2a kategoriji tu je sa dve trećine više zastupljena modifikovana radikalna disekcija vrata. ( $t=128,890$ ;  $df=2$ ;  $p=0.000$ ).

#### IV 3. ANALIZA DISEKCIJA VRATA KOD KLINIČKI NODUS NEGATIVNOG VRATA (N0)

**TABELA 18 . DISTRIBUCIJA BOLESNIKA SA N0 VRATOM U ODNOSU NA JEDNOSTRANE I OBOSTRANE DISEKCIJE**

disekcija vrata	Broj	%	Ukupno
jednostrana	223	82.0	96.5
obostrana	8	2.9	3.5
Svega	231	84.9	100.0

U studiji je sa 96.5% kod bolesnika sa klinički nodis negativnim vratom zastupljena unilateralne diskekcija vrata.

**TABELA 19 . DISTRIBUCIJA BOLESNIKA SA N0 VRATOM U ODNOSU VRSTU DISEKCIJE  
VRATA**

Vrsta disekcije vrata	Broj	%	Ukupno
modifikovana radikalna disekcija vrata	39	14.3	16.9
selektivna disekcija vrata	192	70.6	83.1
Svega	231	84.9	100.0

Obzirom da je reč o glavnoj indikaciji za primenu selektivne disekcije vrata onda i nije začuđujuće što je sa preko 80% zastupljena selektivna disekcija vrata.

**TABELA 20 . DISTRIBUCIJA PATOHISTOLOŠKIH NALAZA UZORAKA DISEKCIJA KOD BOLESNIKA SA N0 VRATOM**

PH nalaz	Broj	%	Ukupno
PN+	96	35.3	41.4
PN-	136	50.0	58.6
Svega	232	85.3	100.0

Postoperativnim patohistološkim pregledom uzoraka disekcija vrata utvrđeno je prisustvo okultnih metastaza kod više od jedne trećine bolesnika. Ovako visoka stopa bolesnika sa otkrivenim okultnim metastazama može biti upravo i zbog nedostataka koji se javljaju u retrospektivnim studijama.

**TABELA 21 . DISTRIBUCIJA POJAVE RECIDIVA METASTAZA KOD N0 VRATA**

Recidiv metastaze	Broj	%	Ukupno
da	8	2.9	3.2
ne	240	88.2	96.8
Svega	248	91.2	100.0

Analizirajući pojavu recidiva metastaza našli smo pojavu recidiva metastaze kod 8 bolesnika .

**TABELA 22 . DISTRIBUCIJA POJAVE METASTAZA KOD N0 VRATA KOD BOLESNIKA BEZ DISKECIJE VRATA**

Vreme u mesecima proteklo od lecenja primarnog Tu do pojave regionalne metastaze					
N	Mean	SD	Med	Min	Maks
32	10.09	2.40	10.00	6.00	15.00

Analizirali smo i grupu bolesnika kod kojih nije učinjena disekcija vrata simulatno sa hirurgijom primarnog tumora. Vidimo da u ovoj grupi koja većinom nije imala primenu postoperativne radioterapije je došlo do pojave metastaza prosečno 10 meseci od završetka lečenja. Najranije je došlo do pojave metastaze 6 meseci nakon terapije a najkasnije 15 meseci.

**TABELA 23 . DISTRIBUCIJA POJAVE METASTAZA KOD N0 VRATA U ODNOSU NA VRSTU DISKECIJE VRATA**

			Jednostrana disekcija vrata		Ukupno
			modifikovana radikalna disekcija vrata	selektivna disekcija vrata	modifikovana radikalna disekcija vrata
Pojava recidiva metastaze po završenom lecenju	da	N	0	8	8
		%	.0%	100.0%	100.0%
	ne	N	39	160	199
		%	19.6%	80.4%	100.0%
Svega		N	39	168	207
		%	18.8%	81.2%	100.0%

Svi recidivi metastaza su se javili kod bolesnika koji su operisani selektivnom disekcijom vrata ali nije primenjena postoperativna radioterapija. Ovo nas upućuje da i kod N0 vrata a u skladu sa primarnim tumorom treba razmišljati o postoperativnoj radioterapiji (t=1,932; df= 1;p =0.165).

#### IV 4. PROVERA POTREBE I VREDNOSTI RADIOTERAPIJE KOD SELEKTIVNE DISEKCIJE VRATA

Radioterapija je sprovedena postoperativno kod 85.2% bolesnika (tabela 24). Za 8 bolesnika nema podataka .

**TABELA 24 . DISTRIBUCIJA BOLESNIKA U ODNOSU NA PRIMENU RADIOETRAPIJE**

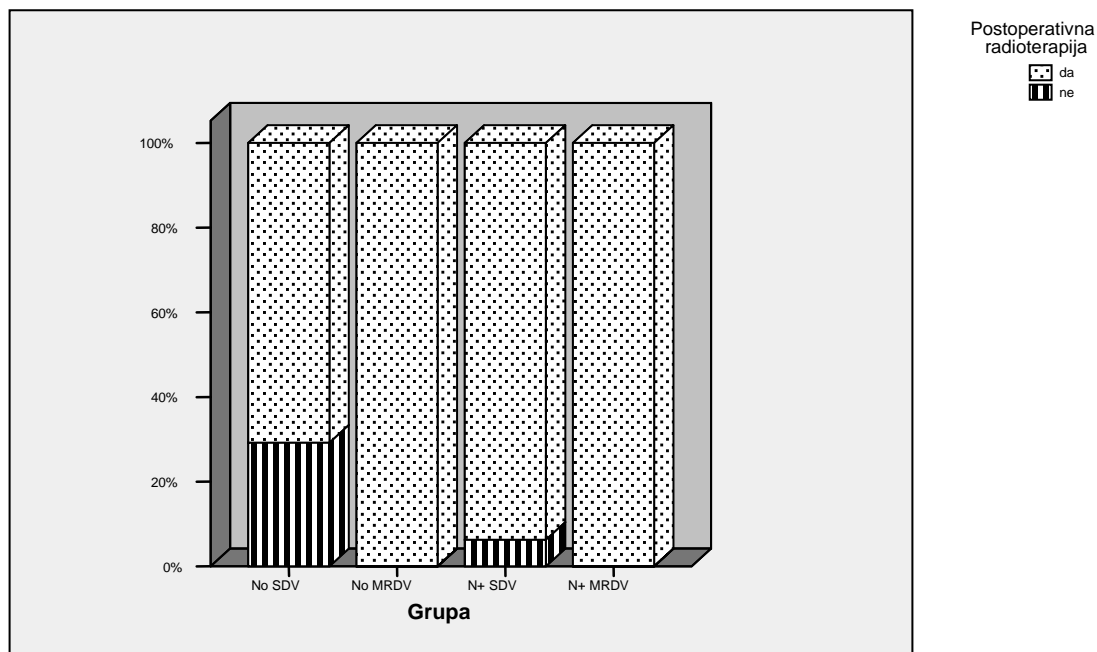
Radioterapija	Broj	%	Ukupno
da	511	84.0	85.2
ne	89	14.6	14.8
Svega	600	98.7	100.0

**TABELA 25 . DISTRIBUCIJA RADIOTERAPIJE PREMA N STADIJUMU I VRSTAMA DISEKCIJA  
VRATA**

			Postoperativna radioterapija		Ukupno
			da	ne	da
Grupa	No SDV	N	136	56	192
		%	70.8%	29.2%	100.0%
	No MRDV	N	39	0	39
		%	100.0%	.0%	100.0%
	N+ SDV	N	120	8	128
		%	93.8%	6.3%	100.0%
	N+ MRDV	N	152	0	152
		%	100.0%	.0%	100.0%
Svega		N	447	64	511
		%	87.5%	12.5%	100.0%

Gotovo svi bolesnici koji su imali klinički nodus pozitivan vrat, bez obzira koja vrsta disekcije vrata je izvedena su postoperativno zračeni. Najveći broj bolesnika koji nije podvrgnut postoperativnoj zračnoj terapiji je bio sa N0 vratom. ( $t=80,484$ ;  $df= 3$ ;  $p =0.000$ ).

**DIJAGRAM 4 . DISTRIBUCIJA RADIOTERAPIJE PREMA N STADIJUMU I VRSTAMA DISEKCIJA VRATA**



**TABELA 26. DISTRIBUCIJA POJAVE RECIDIVA METASTAZA KOD BOLESNIKA U ODNOSU NA RADIOTERAPIJU, N STADIJUMI VRSTU DISEKCIJE VRATA**

Recidivi metastaza				Postoperativna radioterapija		Ukupno	
				da	ne	da	
No SDV	Pojava recidiva metastaze po završenom lecenju	da	N	8	0	8	
			%	100.0%	.0%	100.0%	
	ne	N	120	40	160		
		%	75.0%	25.0%	100.0%		
	Svega			N	128	40	168
				%	76.2%	23.8%	100.0%
No MRDV	Pojava recidiva metastaze po završenom lecenju	ne	N	39		39	
			%	100.0%		100.0%	
	Svega			N	39		39
				%	100.0%		100.0%
N+ SDV	Pojava recidiva metastaze po završenom lecenju	da	N	32	0	32	
			%	100.0%	.0%	100.0%	
	ne	N	72	8	80		
		%	90.0%	10.0%	100.0%		
	Svega			N	104	8	112
				%	92.9%	7.1%	100.0%
N+ MRDV	Pojava recidiva metastaze po završenom lecenju	da	N	56		56	
			%	100.0%		100.0%	
	ne	N	88		88		
		%	100.0%		100.0%		
	Svega			N	144		144
				%	100.0%		100.0%

Analizirajući modalitete disekcija vrata, sa N kategorijom i primenjenom postoperativnom radioterapijom u našoj studiji našli smo da je više recidiva metastaza se javilo kod bolesnika operisanih sa modifikovanom radikalnom disekcijom vrata a kod bolesnika sa N+ vratom. Obrnuta situacija je kod N0 vrata koji je u potpunosti razvio recidive metastaza kod bolesnika kod kojih je izvedena selektivna disekcija vrata



## IV 5. PROVERA ONKOLOŠKE VREDNOSTI SELEKTIVNIH DISEKCIJA VRATA KROZ REGIONALNU KONTROLU BOLESTI

U studiji smo analizirali pojavu recidiva metastaza kod svih bolesnika kod kojih je izvedena disekcija vrata u cilju odstranjenja patohitološki verifikovanih I neverifikovanih limfonodusa. Utvrdili smo da u se recidivi javili kod 19.7% bolesnika u različitim vremenskim intervalima (tabela 27).

**TABELA 27. DISTRIBUCIJA POJAVE RECIDIVA METASTAZA PO ZAVRŠENOM LEČENJU**

Recidiv metastaze	Broj	%
da	120	21.4
ne	440	78.6
Svega	560	100

Vrlo je interesantna distribucija pojave recidiva metastaza gledana u odnosu na operisane strane vrata. Samo kod 2.6% javili su se recidivi kod neoperisane strane a obostrano se javilo kod 1.3% (tabela 28).

**TABELA 28. DISTRIBUCIJA POJAVE RECIDIVA METASTAZA U ODNOSU NA OPERISANA I  
NEOPERISANA STRANA VRATA**

		Broj	%	Ukupno
	operisane strane	88	14.5	78.6
	neoperisane strane	16	2.6	14.3
	operisane i neoperisane strane	8	1.3	7.1
	Svega	112	18.4	100.0
Nedostaje		496	81.6	
Svega		608	100.0	

**TABELA 29. DISTRIBUCIJA POJAVE RECIDIVA METASTAZA U MESECIMA PO ZAVRŠENOM LEČENJU**

vreme u mesecima	BROJ	%	Ukupno
6.00	16	2.6	12.5
7.00	8	1.3	6.3
8.00	8	1.3	6.3
9.00	16	2.6	12.5
10.00	8	1.3	6.3
11.00	8	1.3	6.3
12.00	8	1.3	6.3
13.00	8	1.3	6.3
14.00	8	1.3	6.3
15.00	16	2.6	12.5
16.00	8	1.3	6.3
21.00	8	1.3	6.3
22.00	8	1.3	6.3
Total	128	21.1	100.0
bez recidiva	480	78.9	
Svega	608	100.0	

Pojava recidiva meta u mesecima po završenom lečenju					
N	Mean	SD	Med	Min	Maks
128	12.13	4.73	11.50	6.00	22.00

Prosečno vreme pojavljivanja recidiva metastaza je 12 meseci. Najranija pojava recidiva metastaze zabeležena je 6 meseci po završetku lečenja a najkasnije je 22 meseca po završetku lečenja.

**TABELA 30. DISTRIBUCIJA POJAVE RECIDIVA METASTAZA U ODNOSU NA N KATEGORIJU**

			Pojava recidiva metastaze po završenom lečenju		Ukupno
			da	ne	da
N kategorija	N0	N	8	240	248
		%	3.2%	96.8%	100.0%
	N1	N	24	96	120
		%	20.0%	80.0%	100.0%
	N2a	N	40	56	96
		%	41.7%	58.3%	100.0%
	N2b	N	24	24	48
		%	50.0%	50.0%	100.0%
	N2c	N	24	24	48
		%	50.0%	50.0%	100.0%
Svega		N	120	440	560
		%	21.4%	78.6%	100.0%

Od ukupnog broja recidiva metastaza u našoj studiji gotovo slično su zastupljene kategorije N2a, N2b i N2c sa približno tri četvrtine bolesnika. Najmanje je zastupljena N0 kategorija a sa 20 % je zastupljena N1 kategorija. ( $t=118.850$ ;  $df= 4$ ;  $p=0.000$ ).

**TABELA 31. DISTRIBUCIJA POJAVE RECIDIVA METASTAZA U ODNOSU NA T KATEGORIJU**

			Pojava recidiva metastaze po završenom lečenju		Total
			da	ne	da
T kategorija	T1	N	0	192	192
		%	.0%	100.0%	100.0%
	T2	N	72	200	272
		%	26.5%	73.5%	100.0%
	T3	N	48	48	96
		%	50.0%	50.0%	100.0%
Total		N	120	440	560
		%	21.4%	78.6%	100.0%

Analizirajući da li je povezana stopa pojave recidiva metastaza sa T kategorijom našli smo unášoj studiji da nije bilo recidiva sa T1 kategorijom i da značajno raste procenat recidiva metastaza sa povećanjem T kategorije. ( $t=103.016$ ;  $df= 2$ ;  $p =0.000$ ).

**TABELA 32. DISTRIBUCIJA POJAVE RECIDIVA METASTAZA U JEDNOSTRANE ILI OBOSTRANE DISKECIJE VRATA**

			Pojava recidiva metastaze po završenom lecenju		Ukupno
			da	ne	da
Vrsta hirurgije metastatskog depozita	jednostrana	N	96	359	455
		%	21.1%	78.9%	100.0%
	obostrana	N	24	40	64
		%	37.5%	62.5%	100.0%
Svega		N	120	399	519
		%	23.1%	76.9%	100.0%

Sa više od tri četvrine recidiva metastaza su bili zastupljeni bolesnici koji su tretirani jednostranom disekcijom vrata. ovo je i očekivano obzirom da je znalajno veći broj disekcija bio unilateralan. ( $t=8.941$   $df= 1$ ;  $p =0.004$ ).

**TABELA 33. DISTRIBUCIJA POJAVE RECIDIVA METASTAZA U ODNOSU NA VRSTU DISEKCIJE VRATA**

			Pojava recidiva metastaze po završenom lecenju		Ukupno
			da	ne	da
Jednostrana disekcija vrata	modifikovana radikalna disekcija vrata	N	56	127	183
		%	30.6%	69.4%	100.0%
	selektivna disekcija vrata	N	40	240	280
		%	14.3%	85.7%	100.0%
Svega		N	96	367	463
		%	20.7%	79.3%	100.0%

Analizirajući pojavu recidiva metastaza u odnosu na vrstu disekcije vrata našli smo da od 183 bolesnika operisana modifikovanom radikalnom disekcijom vrata kod 30% se razvio recidiv metastaze, što je značajno više nego kod bolesnika operisanih selektivnom disekcijom vrata, 14.3% ( $t=17,925$ ;  $df= 1$ ;  $p =0.000$ ).

**TABELA 34. DISTRIBUCIJA POJAVE RECIDIVA METASTAZA U ODNOSU OBOSTRANU DISEKCIJU VRATA**

			Pojava recidiva metastaze po završenom lečenju		Ukupno
			da	ne	da
Obostrana disekcija vrata	MRDV i selektivna	N	24	24	48
		%	50.0%	50.0%	100.0%
	SDV+SDV	N	0	16	16
		%	.0%	100.0%	100.0%
Svega		N	24	40	64
		%	37.5%	62.5%	100.0%

Značajnije je zastupljena pojava recidiva metastaza kod bolesnika kod kojih je izvedena bilateralna disekcija vrata, u kombinaciji modifikovana radikalna disekcija sa jedne strane i selektivna sa druge strane u odnosu na bilateralnu selektivnu disekciju vrata. ( $t=12.800$ ;  $df= 1$ ;  $p =0.000$ ).

**TABELA 35. DISTRIBUCIJA POJAVE RECIDIVA METASTAZA U ODNOSU NA VRSTU SELEKTIVNE DISEKCIJE VRATA**

			Pojava recidiva metastaze po završenom lečenju		Ukupno
			da	ne	da
Selektivna disekcija vrata	selektivna disekcija vrata supraomohoidna	N	24	136	160
		%	15.0%	85.0%	100.0%
	selektivna disekcija vrata lateralna	N	16	104	120
		%	13.3%	86.7%	100.0%
Svega		N	40	240	280
		%	14.3%	85.7%	100.0%

Analizirajući efikasnost selektivnih disekcija, naravno govorimo o različitoj primarnoj lokalizaciji vidimo da je kod lateralne selektivne bio značajno manji procenat pojave recidiva metastaza. ( $t=0.156$ ;  $df= 1$ ;  $p =0.693$ ).

**TABELA 36. DISTRIBUCIJA POJAVE RECIDIVA METASTAZA U ODNOSU PRIMARNU LOKALIZACIJU TUMORA - FARINKS**

			Pojava recidiva metastaze po završenom lecenju		Ukupno
			da	ne	da
Farinks	mezofarinks	N	32	112	144
		%	22.2%	77.8%	100.0%
	hipofarinks	N	32	184	216
		%	14.8%	85.2%	100.0%
Svega		N	64	296	360
		%	17.8%	82.2%	100.0%

Analizirajući pojavu recidiva metastaza u odnosu na primarnu lokalizaciju karcinoma našli smo značajno veću zastupljenost kod primarne lokalizacije mezofarinksa. ( $t=3.243$ ;  $df= 1$ ;  $p =0.072$ ).

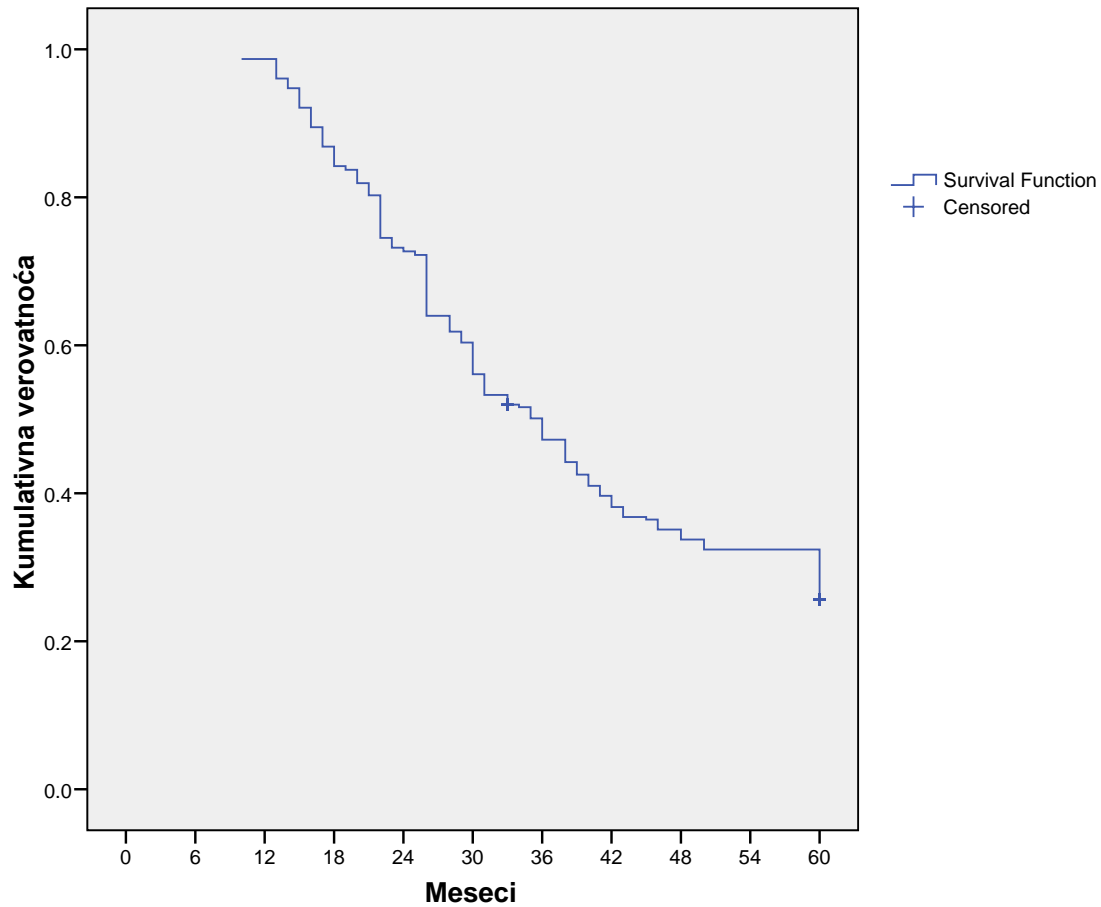
**TABELA 37. DISTRIBUCIJA POJAVE RECIDIVA METASTAZA U ODNOSU PRIMARNU LOKALIZACIJU TUMORA – USNA DUPLJA**

			Pojava recidiva metastaze po završenom lecenju		Total
			da	ne	da
Usna duplja	pod usta	N	24	64	88
		%	27.3%	72.7%	100.0%
	jezik	N	32	80	112
		%	28.6%	71.4%	100.0%
Total		N	56	144	200
		%	28.0%	72.0%	100.0%

Analizirajući pojavu reidiva metastaza u odnosu na primarnu oralne regije našli smo značajno veću zastupljenost kod primarne lokalizacije jezika.

## IV 6. ANALIZA KUMULATIVNE VEROVATNOĆE PREŽIVLJAVANJA BOLESNIKA

DIJAGRAM 5. PETOGODIŠNJE PREŽIVLJAVANJE SVIH BOLESNIKA

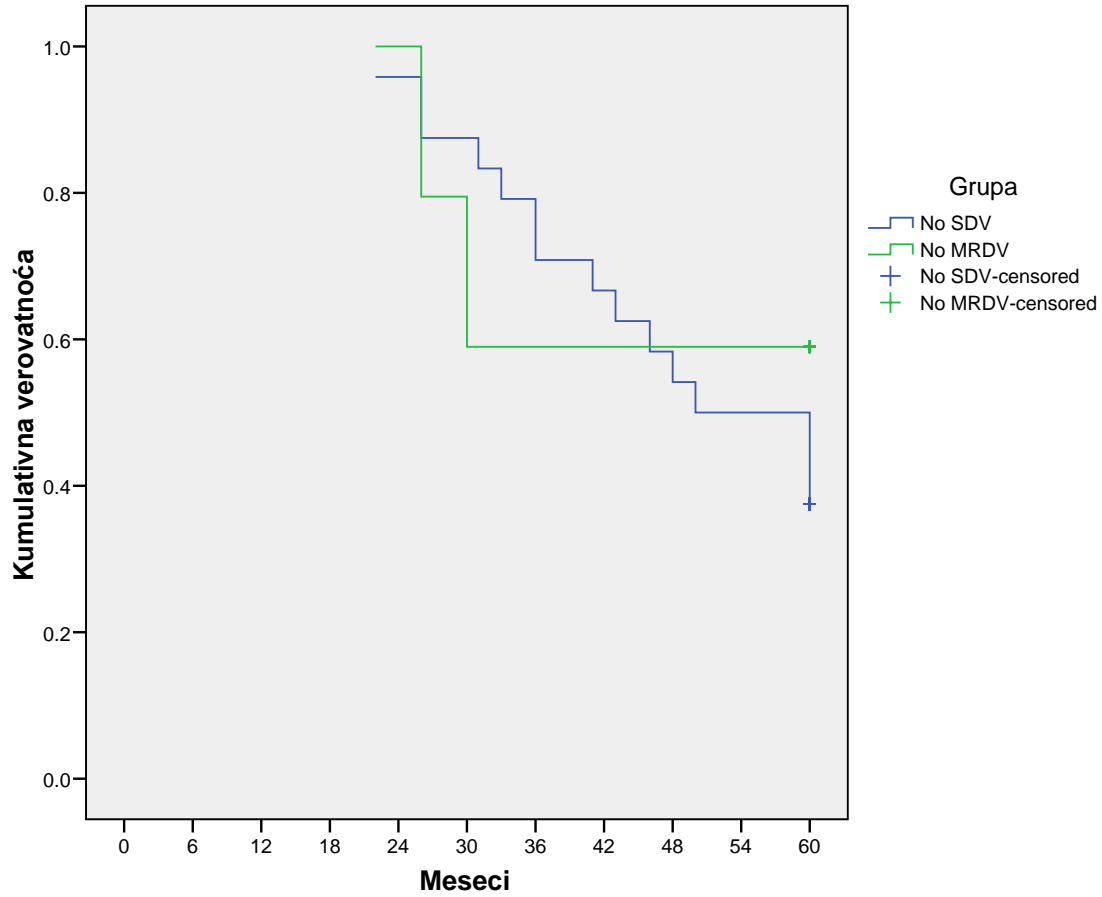


Mean(a)			
Estimate	SE	95% Interval poverenja	
38.163	.701	36.789	39.537

Median			
Med	SE <sub>med</sub>	95% Interval poverenja	
36.000	1.367	33.320	38.680

Uočava se da je verovatnoća preživljavanja svih ispitanika iz studije kreće između 33.32 – 38.68 meseci.

**DIJAGRAM 6. PETOGODIŠNJE PREŽIVLJAVANJE SA N0 KATEGORIJUM U ODNOSU NA VRSTU DISEKCIJE VRATA**



Grupa	Mean(a)			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
No SDV	48.250	.965	46.359	50.141
No MRDV	46.872	2.529	41.915	51.828
Overall	48.017	.910	46.235	49.800

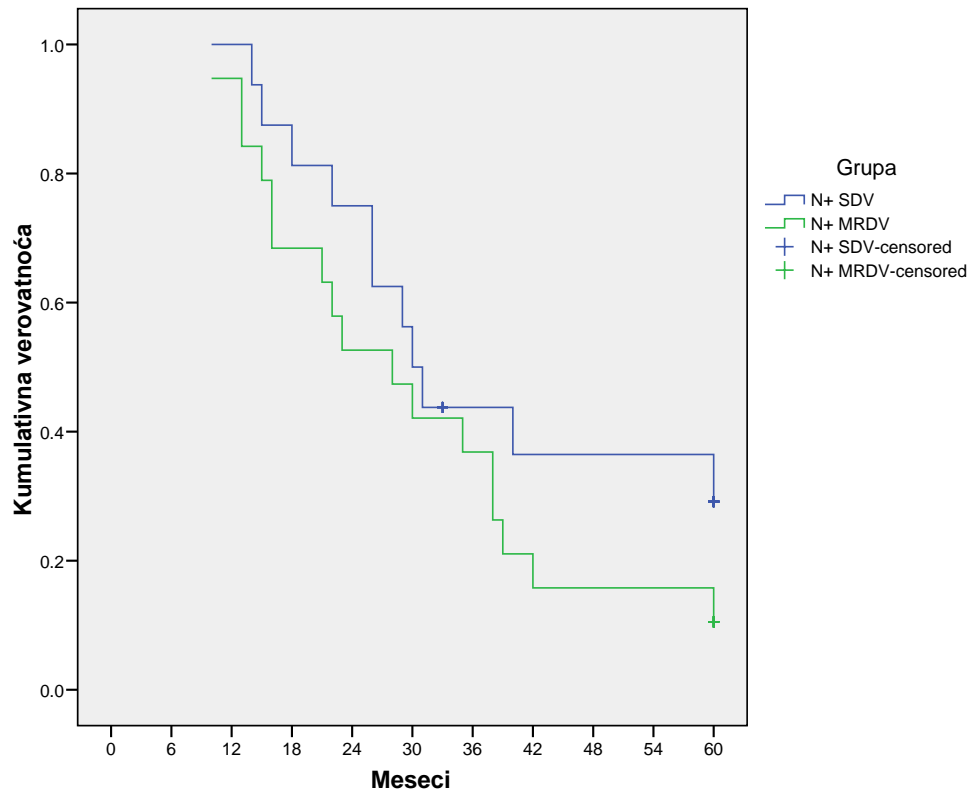


Grupa	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
No SDV	50.000	2.425	45.247	-54.753
No MRDV	.	.	.	.
Overall	60.000	2.618	54.870	65.130

	Grupa	No SDV		No MRDV	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	No SDV			2.140	.143
	No MRDV	2.140	.143		

Iz krive kumulativne verovatnoće preživljavanja bolesnika sa klinički nodus negativnim vratom a u odnosu da li su operisani selektivnom disekcijom ili modifikovanom radikalnom disekcijom nalazimo da nema statističke značajnosti. U prvoj godini je velika verovatnoća preživljavanja. U poslednoj godini praćenja je više od duplo manja verovatnoća preživljavanja.

**DIJAGRAM 7. PETOGODIŠNJE PREŽIVLJAVANJE SA N+KATEGORIJOM U ODNOSU NA VRSTU DISEKCIJE VRATA**



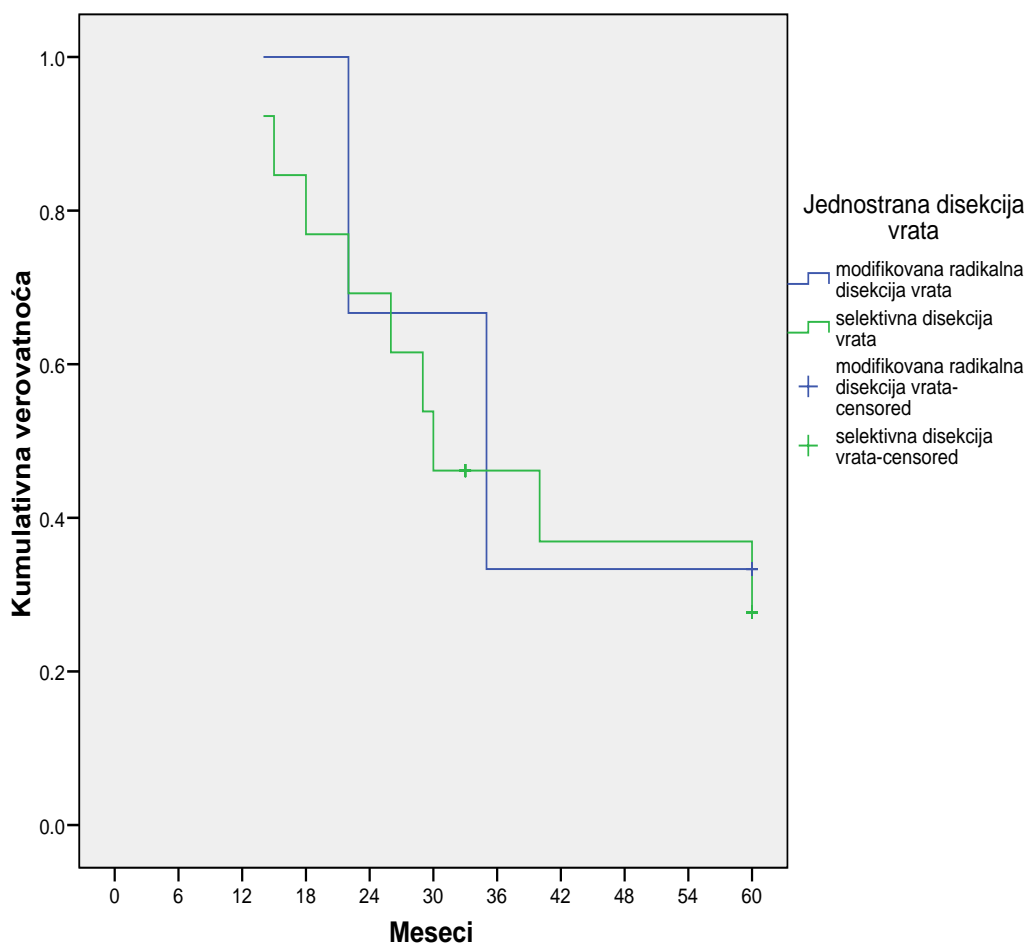
Grupa	Mean(a)			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
N+ SDV	37.979	1.593	34.858	41.101
N+ MRDV	30.474	1.303	27.920	33.027
Overall	33.739	1.031	31.718	35.760

Grupa	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
N+ SDV	30.000	.707	28.614	31.386
N+ MRDV	28.000	2.052	23.978	32.022
Overall	30.000	1.042	27.958	32.042

	Grupa	N+ SDV		N+ MRDV	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	N+ SDV			13.939	.000
	N+ MRDV	13.939	.000		

Verovatnoća preživljavanja za modificovanu radikalnu disekciju i selektivne disekcije je skoro ista u prve tri godine. U četvrtoj i petoj godini praćenja visoko značajno se povećala za selektivne disekcije vrata u odnosu na modificovanu radikalnu disekciju vrata.

**DIJAGRAM 8. PETOGODIŠNJE PREŽIVLJAVANJE SA NĀKATEGORIJOM U ODNOSU NA VRSTU DISEKCIJE VRATA**



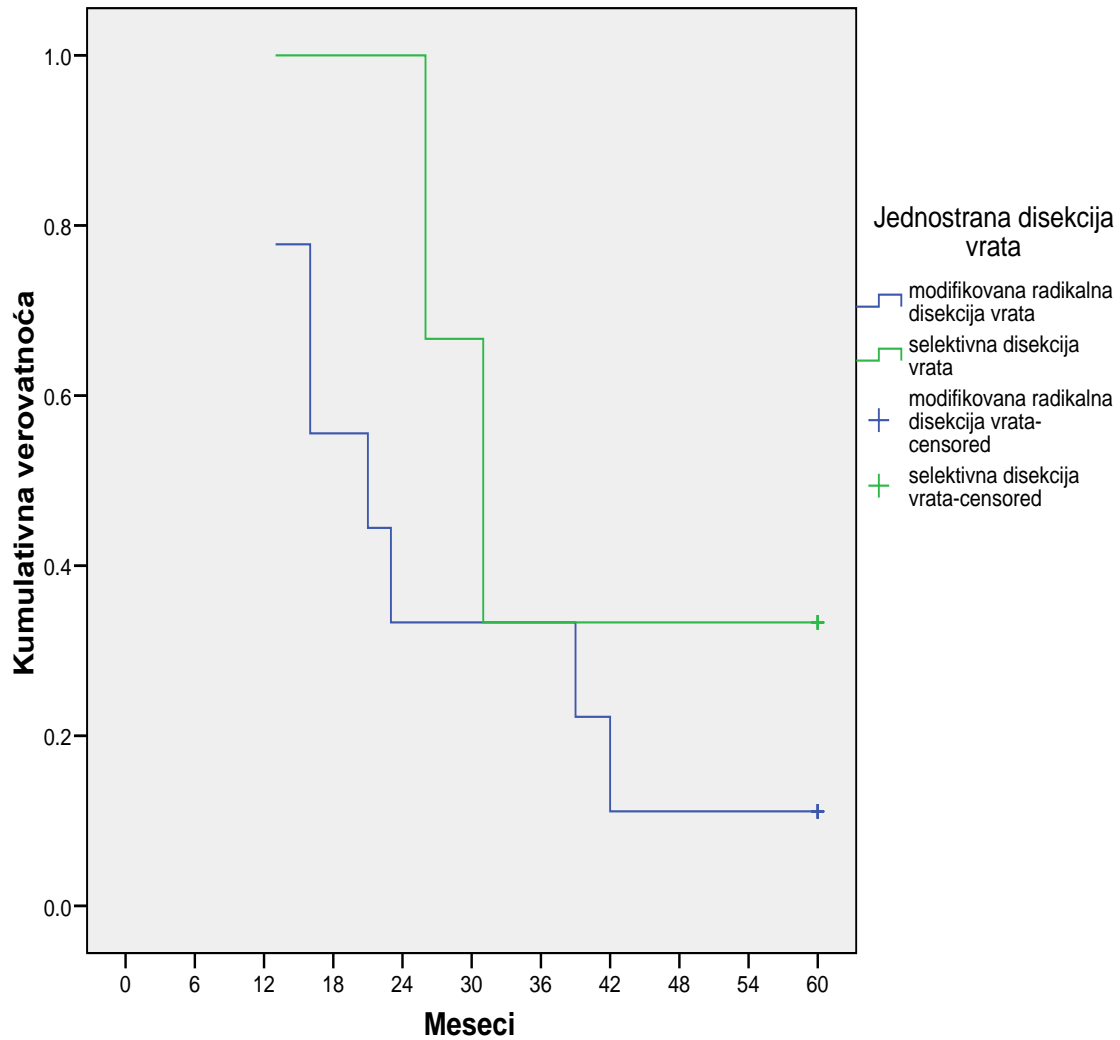
Jednostrana disekcija vrata	Mean(a)			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
modifikovana radikalna disekcija vrata	39.000	3.219	32.691	45.309
selektivna disekcija vrata	37.692	1.828	34.110	41.275
Overall	37.786	1.603	34.643	40.929

Jednostrana disekcija vrata	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
modifikovana radikalna disekcija vrata	35.000	3.753	27.645	42.355
selektivna disekcija vrata	30.000	2.780	24.551	35.449
Overall	30.000	1.980	26.119	33.881

	Jednostrana disekcija vrata	modifikovana radikalna disekcija vrata		selektivna disekcija vrata	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	modifikovana radikalna disekcija vrata			.504	.478
	selektivna disekcija vrata	.504	.478		

Upoređujući verovatnoće preživljavanja ispitanika sa N1 kategorijom nodusa nismo našli statističku značajnost u petogodišnjem preživljavanju. Ova analiza nam govori da ispitanici koji su operisani selektivnom diskecijom vrata podjednako preživljavaju kao i oni koji su operisani modifikovanom radikalnom diskecijom vrata. Ovo može biti veoma značajno u postavljanju indikacija za prienu selektivne disekcije vrata.

**DIJAGRAM 9. PETOGODIŠNJE PREŽIVLJAVANJE SA N2A KATEGORIJOM U ODNOSU NA VRSTU DISEKCIJE VRATA**



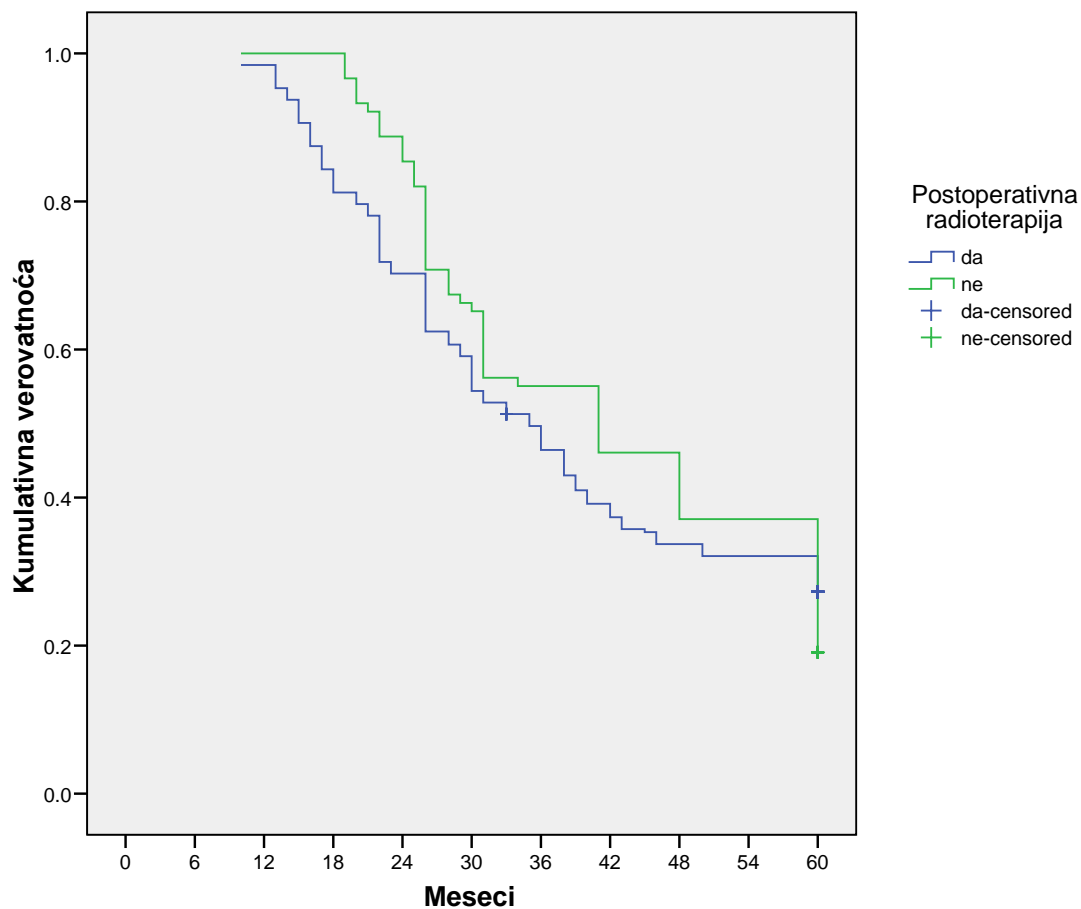
Jednostrana disekcija vrata	Mean(a)			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
MRDV	27.000	1.819	23.435	30.565
SDV	39.000	3.060	33.003	44.997
Overall	30.000	1.651	26.763	33.237

Jednostrana disekcija vrata	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
MRDV	21.000	2.635	15.835	26.165
SDV	31.000	1.443	28.171	33.829
Overall	23.000	1.531	19.999	26.001

	Jednostrana disekcija vrata	modifikovana radikalna disekcija vrata		selektivna disekcija vrata	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	MRDV			8.608	.003
	SDV	8.608	.003		

Verovatnoća preživljavanja kod ispitanika sa N2a kategorijom je skoro ista u prve dve godine praćenja. U zadnje dve godine je značajno većakod ispitanika koji su operisani selektivnom diskecijom vrata. Svakako da ovome doprinosi i značajno manji broj ispitanika koji je podvrgnut selektivnoj disekciji vrata sa ovom N kategorijom.

**DIJAGRAM 10. PETOGODIŠNJE PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA PRIMENJENU RADIOTERAPIJU**



Postoperativna radioterapija	Mean(a)			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
da	37.615	.777	36.091	39.138
ne	41.888	1.678	38.598	45.177
Overall	38.253	.709	36.862	39.643

Postoperativna radioterapija	Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
da	35.000	1.237	32.575	37.425
ne	41.000	4.115	32.935	49.065
Overall	36.000	1.462	33.135	38.865

	Postoperativna radioterapija	da		ne	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	da			.126	.722
	ne	.126	.722		

Analizirajući petogodišnje preživljavanje pacijenata koji su podvrgnuti radioterapiji došli smo do zaključka da je približno isto za obe grupe ispitanika, što znači da nema statističke značajnosti.



## V DISKUSIJA

Poslednjih godina objavljeno je toliko radova o disekcijama vrata da je teško poverovati da postoji još nešto novo i zanimljivo što bi se moglo dodati. U isto vreme iznet je niz kontroverznih pogleda i stavova o važnim pitanjima kao što su onkološka sigurnost, asocirana hirurgija i radioterapija, čuvanje nelimfatičkih struktura, pristup klinički nodus negativnom vratu, o operativnom morbiditetu i o preživljavanju bolesnika sa radikalnim i modifikovanim disekcijama vrata<sup>17,80</sup>.

Ovo se, na prvom mestu, odnosi selektivnu disekciju vrata koja ima nekoliko prednosti u odnosu na modifikovanu radikalnu disekciju vrata. Osnovno pitanje u raspravi o vrednosti selektivne disekcije vrata, odnosi se na kontrolu metastatske bolesti u regionalnim nodusima vrata. Da li selektivna disekcija kontroliše metastatsku bolest u nodusima vrata isto tako dobro kao modifikovana radikalna disekcija, uz istovremeno redukovanje invaliditeta je najvažnije pitanje koje se postavlja a na koje se daju različiti odgovori.

Istraživanja u okviru studije započeta su analiziranjem kliničkih karakteristika bolesnika kod kojih je izvedena jedna od disekcija vrata. Bolesnici sa izvedenim disekcijama zbog prisustva maligne bolesti u regionalnim nodusima samo su mali deo velike serije bolesnika sa karcinomima glave i vrata koji su lečeni u navedenom razdoblju u Institutu za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije.

Epidemiološka ispitivanja nisu od značaja u našoj studiji kojom smo proveravali vrednosti selektivnih disekcija izuzev pola i životne dobi. Operisani bolesnici bili su muškarci 445 (73%) i žene 163 (27%) što je standarna distribucija za bolesnike sa karcinomima područja glave i vrata kod kojih su u najvećem broju zastupljene primarne lokalizacije karcinoma farinksne i oralne regije. Starosna struktura bolesnika kretala se

između trideset i sedamdeset godina sa značajnom zastupljenošću ispitanika u četvrtoj i petoj deceniji životne dobi, u punoj radnoj aktivnosti

U studiji smo analizirali T kategoriju primarne lokalizacije karcinoma farinksne i oralne regije bolesnika kod kojih su izvedene disekcije vrata kako bi proverili koliko veličina primarnog tumora ima značaja i uticaj na izbor disekcije vrata.

U rezultatima istraživanja potvrdili smo da su bolesnici sa primarnim lokalizacijama karcinoma u farinksnoj regiji sa više od polovine ispitanika kod kojih je izvedena disekcija. Među ispitanicima sa primarnom lokalizacijom farinksa više od polovine ispitanika je imalo T2 stadijum primarnog tumora. T1 stadijum je bio zastupljen kod jedne trećine bolesnika.

Među bolesnicima sa karcinomima farinksa dve trećine su pripadale hipofarinksnoj lokalizaciji za koju se zna da daje često metastaze u regionalne noduse što potvrđuje *Shah*<sup>3</sup>. Drugu značajnu podgrupu sačinjavaju bolesnici sa primarnom lokalizacijom karcinoma mezofarinksnoj (tonzile) regiji gde su zastupljeni sa jednom četvrtinom među ispitanicima.

U grupi bolesnika sa primarnom lokalizacijom usne duplje nešto više je zastupljena podgrupa bolesnika karcinomom jezika što je i očekivano a potvrđuju i brojne studije.

Sa posebnom pažnjom pratili smo distribuciju nodusa prema primarnim lokalizacijama tumora. U našoj studiji smo evaluirali bolesnika sa učinjenim selektivnim disekcijama vrata. Najveći broj bolesnika je imao klinički negativan vrat (N0) sa gotovo 50% zastupljenosti. Kod primarne lokalizacije karcinoma farinksa i usne duplje našli smo da je N0 vrat bio dominantno zastupljen sa gotovo polovinom od ukupnog broja ispitanika, što je bitan podatak pri donošenju odluke o potrebi izvođenja elektivnih disekcija vrata. Brojni onkhirurzi su postigli saglasnost da su selektivne disekcije vrata metoda izbora za N0 kategoriju nodusa. Kada je reč o N1 kategoriju postoje kontroverze. Da li promeniti selektivnu disekciju vrata ili modifikovanu disekciju vrata. Danas sve više onkhirurga se odlučuje za izvođenje selektivne disekcije vrata ukoliko nema ekstrakapsularnog širenja metastatskog depozita. Ovo indirektno potvrđuje pravilan pristup u indikacijama za selektivne disekcije vrata koje su izvedene kod naših ispitanika.

Pitanje da li lokalizacija primarnog tumora treba da utiče na modalitet disekcija vrata postavlja se od samog početka razvoja hirurgije disekcija a naročito sa uvođenjem selektivnih disekcija vrata i modifikovanih disekcija vrata. Pitanje je postavljeno u

vreme kada se smatralo da nisu onkološki sigurne i kada se primenjivao agresivan tretman vrata kod karcinoma za koje se smatralo da su onkološki agresivni kao kod hipofarinksa, poda usta i jezika. To je vreme kada je radikalna disekcija bila omiljenija od modifikovane a naročito od selektivnih disekcija vrata i smatralo se da ima bolje terapijske rezultate. Poznato je da su neke lokalizacije karcinoma cervikofacijalne regije prognostički lošije od drugih. Karcinomi hipofarinksa imaju najgoru prognozu ali ona neće biti promenjena primenom agresivnih hirurških tehnika disekcija. Drugim rečima, kod pacijenata sa N0 vratom i karcinomom piriformnog sinusa modifikovana radikalna disekcija nije sigurnija od seketivne disekcije<sup>17</sup>.

Danas prihvaćen stav da se prilikom donošenja odluka o vrsti disekcije razdvoji primarni tumor od sekundarnog tumora u vratu. Kod bolesnika sa primarnim karcinomima cervikofacijalne regije vrat treba tretirati prema njegovom statusu. Primarni tumor ne treba koristiti kao kriterijum za određivanje vrste disekcije. Odluku o modalitetu disekcije treba zasnivati prema karakteristikama maligne bolesti u nodusima vrata.

Razvoj bolesti kod bolesnika sa primarnim lokalizacijama karcinoma cervikofacijalne regije praćen je posmatranjem T i N kategorija prema kliničkoj klasifikaciji tumora po TNM sistemu, posebno za svaku lokalizaciju.

To je i očekivano jer u ranim T stadijumima (T1 i eventualno T2) se izvodi elektivno selektivna disekcija vrata a u cilju otkrivanja okultnih metastaza vrata.

Sa jednom petinom su zastupljena bolesnici sa N1 stadijumom kod kojih su izvođene selektivne diskecije i modifikovana radikalna disekcija. Najmanje su zastupljeni bolesnici u podmakloj fazi nodalne bolesti (N2a, N2b i N2c) jer nisu indikaciono područje selektivnih diskecija vrata.

Istraživanja u okviru procene distribucije nodusa po nodusnim grupama i nivoima vrata praćeno je teškoćama s obzirom da su smešteni, u manjem broju površno, a u većem broju duboko duž vene jugularis interne i akcesorijusa. Samo unutrašnji jugularni lanac koji se sastoji iz stalnih i nestalnih nodusa broji između 30 i 60 lokalizovanih duž vene jugularis interne što je postaklo da venu jugularis proglasi "ključem" radikalnih disekcija vrata<sup>9</sup>. Znači, potrebno je prilikom disekcije vrata odstraniti veliki broj nodusa od kojih svaki pojedinačno, može biti sedište metastatskog depozita<sup>23, 81,82</sup>.

Distribucija nodusa po nivoima vrata, po pravilu, je odgovarala raspodeli nodusa po nodusnim grupama, prema primarnoj lokalizaciji tumora. Nodusi ispitanika bili su pretežno distribuirani u II i III nivou vrata a približno isto zastupljene primarne lokalizacij odgovarale su karcinomima farinksne i oralne regije. Grupe nodusa na ovim nivoima nalaze se duž vene jugularis interne i najčešće su sedište metastaza karcinoma ove regije. Ukoliko se intraoperativno nađe infiltracija vene jugularis interne a pokuša njeno čuvanje, i još gore da se pokušava sa stvaranjem odvojenog prostora između vene i nodusa, u želji da se potom vena sačuva kompromituje se koncepcija selektivne disekcije vrata <sup>17</sup>.

Distribucija nodusa po nodusnim grupama i nivoima vrata nije od značaja za modifikovanu radikalnu disekciju s obzirom da se njena koncepcija zasniva na limfadenektomiji svih niova vrata. Glavna korist od klasifikacije nodusa po nodusnim grupama je u podršci vrednostima selektivnih disekcija vrata.

Analiza patohistoloških nalaza primarnih tumora i metastatskih depozita u nodusima vrata potvrdila je veliku zastupljenost planocelularnih karcinoma kod primarnih lokalizacija kao što su našli i u drugim studijama <sup>83</sup>.

Postoje neslaganja oko procene broja nodusa koji bi uticao na izbor modifikovanih disekcija vrata. Sumnje proističu iz vremena kada je funkcionalna disekcija smatrana nedovoljno onkološki radikalnom. U mnogim studijama prema broju limfonodusa N+ vrata određuju se šanse za dobru ili lošu prognozu. Opet, u drugim studijama broj nodusa se ne razmatra kao značajan faktor u prognozi <sup>17</sup>. Smatra da izbor modaliteta disekcije ne treba da bude indikovani brojem nodusa, već kliničkim i patohistološkim karakteristikama svakog od otkrivenih nodusa. Selektivne disekcije mogu se izvoditi kod bolesnika sa nepalpabilnim nodusima, ili malim palpabilnim ali ne većim od tri centimetra, a veličina je samo orijentacioni činio. Operacija sa multipnim nodusima su u potpunosti sigurne sve dok nodusi ispunjavaju navedene karakteristike. U ovakvim slučajevima modifikovana radikalna disekcija neće biti sigurnija od radikalne disekcije.

Mnogi autori uz neke ograde, zastupaju stav da se modifikovanom radikalnom disekcijom vrata moraju odstraniti gotovo svi nodusi, najmanje između 50 do 60 nodusa sa jedne strane vrata <sup>17,32,73,84</sup>. Limfadenektomije sa manjim brojem nodusa, selektivne disekcije vrata, su nepotpuna i nose sa sobom veliku nesigurnost i potencijalnu opasnost za pojavu recidiva metastaza.

U našoj studiji je potvrđeno je 336 bolesnika sa nodus pozitivnim vratom. Sprovedeno je lečenje metastatskih depozita na vratu jednostranim i obostranim disekcijama vrata, od kojih su značajnije zastupljene unilateralne disekcije. Približno je isti broj unilateralnih selektivnih i modifikovanih radikalnih disekcija vrata. Nešto više je urađeno supraomohoidnih disekcija što je i razumljivo jer je veći broj bolesnika sa primarnom lokalizacijom usne duplje nego hipofarinksa<sup>72</sup>. Posmatrajući našu grupu bolesnika, selektivna disekcija vrata je značajnije zastupljena kod bolesnika sa N1 stadijumom bolesti, čak četiri puta više. Što je veći nodusni stadijum tj kada se radi o podmakloj nodalnoj bolesti značajnije je zastupljena modifikovana radikalna disekcija vrata, čak tri puta više u odnosu na selektivnu disekciju vrata. Čak šta više kod bolesnika sa N2b stadijumom bolesti nema podataka da je izvedena selektivna disekcija vrata<sup>85</sup>.

Velika studija koja je sprovedena na University of Texas Anderson Cancer center je prikazala 517 selektivnih disekcija vrata. Bolesnici tretirani supraomohoidnom disekcijom vrata, sa N1 stadijumom bolesti. Kod bolesnika kod kojih je sprovedena postoperativna radioterapija recidivi su se javili u 5.6%. Kod regionalne bolesti stadijuma N2b stopa recidiva je bila 14%. U slučaju lateralne selektivne disekcije vrata stopa recidiva je bila 13%<sup>72</sup>.

U našoj studiji ukupna stopa recidiva metastaza je bila 24.4%. Posmatrano da li se recidiv metastaze javio na operisanoj ili neoperisanoj stran značajno više je bilo na operisanoj strani. Kod bolesnika sa N1 kategorijom stopa recidiva je bila 20%. Značajno više je zastupljena stopa recidiva metastaza u N2a i N2b kategorija sa skoro 50%. Bolesnici koji su tretirani selektivnom disekcijom vrata stopa recidiva je bila 14.3% u odnosu na one koji su operisani modifikovanom radikalnom disekcijom vrata koja je bila 30.6%, što potvrđuju i druge brojne studije<sup>72</sup>.

Da je primena selektivne disekcije vrata kod N1 stadijuma bolesti, još uvek kontroverza ukazuje i Lohius sa saradnicima. U njihovoj studiji od 48 bolesnika sa hipofaringealnim karcinomom učinjeno je 53 terapijske selektivne disekcije vrata. Pojava regionalnih meststaza je uočena kod 8 bolesnika sa N1 stadijumom, dok je kod N2b tri puta veća. Kod 85% bolesnika je sprovedena postoperativna radioterapija. Prosečno preživljavanje je bilo 36.5%. Rezultati ove studije su u korelaciji sa našim istraživanjem<sup>10, 12,32, 72,85, 86,87,88</sup>.

Chepeha i saradnici su posmatrali 52 bolesnika sa klinički pozitivnim vratom (N1, N2b i N2c). Kod svih bolesnika kod kojih je nađeno 2 ili više pozitivnih nodusa ili

ekstrakapsularno širenje primenjena je postoperativna radioterapija. Stopa regionalne kontrole bolesti je 94%. Zaključili su da primena ekstenzivnije disekcije vrata tj, modifikovane neće dovesti do boljih rezultata u kontrolisanju regionalne bolesti.

U seriji od 164 bolesnika sa primarnom lokalizacijom usne duplje nađeno je da je stopa recidiva metastaza bila 12% kod bolesnika kojih je učinjena selektivna disekcija vrata zbog N+ vrata.

Savremeni pogledi na klinički nodus negativan vrat (N0) kod karcinoma farinksne i oralne regije veoma su kontroverzni u dijagnostičkom i terapijskom pogledu. Procena, klinički nodus negativnog vrata (N0) je teška i često sa pogrešnim zaključkom. Klinička procena nodusa palpacijom je neophodna, i od suštinskog značaja, ali je nepouzdana u proceni N0 vrata, odnosno u otkrivanju malih nodusa sa subkliničkim metastazama upozoravaju<sup>10,31</sup>.

Smatra se da je palpacijom vrata donet zaključak za N0 kategoriju pogrešan za 20% pa čak i do 50% što značajno kompromituje procenu. Napredak u tehnikama vizuelizacije smanjio je stopu grešaka u određivanju stepena oboljenja vrata kada se mali nodusi ne mogu utvrditi palpacijom<sup>73</sup>.

Istraživanjem u našoj seriji od 608 bolesnika utvrdili smo da je 47% ispitanika bilo sa N0 vratom. Od ovog broja bolesnika sa N0 vratom 223 bolesnika je operisano jednostranom disekcijom vrata, i to 5 puta više sa jednom od selektivnih disekcija vrata. U odnosu na ukupan broj bolesnika najveći broj njih 96 je bilo sa primarnom lokalizacijom hipofarinksa. Mezofarinksna lokalizacija je približno zastupljena kao i hipofarinksna dok je lokalizacija primarnog karcinoma jezika značajno više zastupljena u odnosu na pod usne duplje.

Jedna od velikih dilema u onkohirurgiji karcinoma cervikofacijalne regije je terapijski pristup klinički nodus negativnom vratu (N0) sa primarnim verifikovanim planocelularnim karcinomom, s obzirom da u okultne metastaze često skrivene u N0 vratu.

Od procene klinički nodus negativnog vrata (N0) još je teže proceniti prisustvo okultnih metastaza u klinički negativnom N0 vratu. Početkom šezdesetih godina autori saopštavaju da su kod bolesnika sa planocelularnim karcinomom usne i usne duplje našli prisustvo okultnih metastaza u oko 30% kod klinički nodus negativnog vrata<sup>89</sup>. Desetinu godina kasnije iznose takođe podatke od oko 30% okultnih metastaza kod bolesnika sa karcinomom usne duplje i orofarinksa koji su bili sa klinički negativnim (N0) vratom<sup>90,91</sup>.

Postoperativnim patohistološkim pregledom uzoraka disekcija kod bolesnika sa N0 vratom utvrdili smo prisustvo okultnih metastaza kod 96/232 (41.4%) a kod 136/232 (58.6%) nije potvrđeno njihovo prisustvo. Pregledi su vršeni standardnim patohistološkim metodama koje nemaju apsolutnu vrednost pa se rezultati mogu prihvatiti sa rezervom.

Načelno o teškoćama identifikacije metastaza u vratu izveštavajuja *Bocca*<sup>92</sup>. Oni su kod 12% bolesnika lečenih zbog karcinoma, a kod kojih palpacijom nisu utvrđeni nodusi u vratu, patohistološkim pregledom preparata elektivnih disekcija utvrdili metastaze, a kod 34% bolesnika sa palpabilnim nodusima patohistološkim pregledom preparata disekcija nisu potvrdili metastaze.

Analizirajući objavljene podatke patohistoloških studija o okultnim metastazama uočili smo da se gotovo svuda vrše standardni patohistološki pregledi. S obzirom na značaj okultnih metastaza u odnosu na terapijske alternative i kontroverze sa elektivnim disekcijama N0 vrata, poslednjih godina se u ispitivanje uzoraka disekcija uključuju i druge metode. *Ferlito* izveštavaju o istraživanjima koja pored standardnih ispitivanja uzoraka disekcija vrata uključuju histohemijske, imunološke i molekularnobiološke tehnike u cilju otkrivanja mikrometastaza<sup>31</sup>. Saopštavaju da incidenca okultnih metastaza varira, zavisno od metode koja se koristi između 4 - 21%. Tvrde da su okultne metastaze češće kod primarnih tumora hipofarinksa, supraglotisa, orofarinksa i usne duplje. Upućuju na protokol formulisan od strane UICC koji obuhvata i mikrometastaze N0 ( mi ) - metastaze manje od 2 - 3mm što bi po njima doprenelo pojašnjenju okultnih metastaza.

Prema podacima iz literature i našim istraživanjima incidenca okultnih metastaza u pojedinim primarnim lokalizacijama je različita. Kod hipofarinksa je veoma visoka. *Marks* saopštava o 47% okultnih metastaza kod karcinoma sinusa piriformisa<sup>93</sup>.

Jedna od dilema u onkohirurgiji tumora glave i vrata je terapijski pristup klinički nodus negativnom vratu kod primarnog verifikovanog planocelularnog karcinoma farinksne i oralne regije. Analizom terapijskih procedura sprovedenih kod naših ispitanika sa klinički nodus negativnim vratom (N0) utvrdili smo da su istovremeno izvedene elektivne disekcije sa resekcijom primarnog tumora u cervikofacijalnoj regiji. Elektivne disekcije sa operacijom primarnog tumora izvedene su kod 231 bolesnika. Kod tri četvrtine bolesnika sprovedena je postoperativna radioterapija. Nema preciznih podataka na osnovu čega su donošene odluke o sprovođenju postoperativne

radioterapije kod ispitanika sa N0 kategorijom. Svakako je na odluku uticala primarna lokalizacija, T kategorija primarnog tumora i patohistološki nalazi graničnih biopsija.

Analizirana je distribucija okultnih metastaza prema modalitetima disekcija sa ciljem da se utvrdi da li je obim limfadenektomije bio značajan za identifikovanje mikrometastaza u uzorcima disekcija. Kod 232 ispitanika sa N0 vratom izvedeno je 192 (70.6%) selektivne disekcije vrata i 39 (14.3%) modifikovanih radikalnih disekcija vrata.

Pratili smo pojavu recidiva metastaza kod N0 kategorije sa ciljem da proverimo potrebu izvođenja elektivnih disekcija. Utvrdili smo malu 8/240 (3.2%) zastupljenost recidiva metastaza u ispitanika sa N0 kategorijom kod koji su izvedene elektivne disekcije, uz napomenu da su tri četvrtine bili uključeni u postoperativnu radioterapiju. Malu pojavu recidiva objasnili smo N0 kategorijom, klinički nodus negativnim vratom, malim učešćem okultnih metastaza i visokim učešćem radioterapijom.

Naše istraživanje značajno može da doprinese približavanju oprečnih stavova o potrebi i vrednosti elektivne disekcije kod N0 vrata. Velika grupa ispitanika, veliki broj utvrđenih okultnih metastaza, kod naših ispitanika mogu nas dovesti do standardizacije primene elektivnih disekcija vrata a na prvom mestu selektivnih disekcija vrata.

Postavlja se pitanje kako treba i da li treba lečiti ili čekati i posmatrati klinički nodus negativan vrat. Takođe se postavlja pitanje da li je elektivna disekcija vrata metoda izbora, kao samostalna ili udružena sa postoperativnom radioterapijom? Odgovori na ova pitanja su neusaglašeni i oprečni.

Retke su kliničke studije u kojima su posebno analizirane grupe bolesnika sa selektivnim disekcijama vrata kod kojih je sprovedena radioterapija u cilju postizanja boljih terapijskih rezultata. Prospektivne kliničke studije koje bi mogle dati relativno pouzdane rezultate o vrednosti radioterapije u koliziji su sa etičkim normama, pošto niko nema pravo da ostavi bolesnika koji boluje od maligne bolesti uskraćenim ili sa suženim obimom terapije radi istraživanja. Sva dosadašnja istraživanja vršena su preko retrospektivnih studija sa limitiranim vrednostima.

Procenjajući vrednosti selektivne disekcije vrata želeli smo da proverimo kakvu ulogu u kontroli maligne bolesti može da ima radioterapija, i koliku ima ulogu u smanjenju rizika u pojavi metastatskih recidiva u odnosu na različite lokalizacije primarnog tumora i na vrstu disekcije vrata. *Vikram, B.* iz Memorial Hospital tvrdi o smanjenju stope rekurentnosti cervikalnih metastaza od 70% na 13%, u bolesnika sa histološki potvrđenim metastazama, koji su postoperativno zračeni <sup>19</sup>.



Učešće radioterapije, na prvom mestu, postoperativne, značajno visoko je zastupljena u našoj studiji. Samo 89/600 (14.6%) ispitanika nije bilo uključeno u radioterapijske procedure. Za 8 bolesnika nismo našli podatke o radioterapiji.

Kod više od polovine ispitanika sprovedena je postoperativna radioterapija kod N1 kategorije, a kategorija N1 nodusa standardno je indikacijsko područje za izvođenje modifikovane radikalne disekcije vrata a po mnogim autorima i selektivne disekcije vrata. Ovo potvrđuje da su ispitanici bili postoperativno zračeni sa primarnom lokalizacijom karcinoma u farinksnoj i oralnoj regiji. S obzirom na visoku značajnost radioterapije i malo učešće ispitanika koji nisu zračeni procena vrednosti bila je relativno pogodna za procenu i praćenje recidiva metastaza. Analiziranjem efekata radioterapije kod operisanih i zračenih i poređenjem sa samo operisanim prema N kategorijama ne možemo da tvrdimo kolika je uloga radioterapije u sprečavanju razvoja recidiva u našoj studiji. Najveću stopu recidiva smo imali kod N+vrata a tretirani selektivnom i modifikovanom disekcijom vrata. Nešto više je bilo u grupi operisanih modifikovanom radikalnom disekcijom vrata 56 u odnosu na selektivnu disekciju 32 bolesnika. Mišljenja smo da je učešće radioterapije kod bolesnika N1 kategorije sa modifikovanom radikalnom disekcijom u ovoj seriji bilo visoko. Takođe je i učešće postoperativne radioterapije kod N0 kategorije 136/600 visoko. Ali problem treba kompleksno sagledati pošto se odluka o postoperativnom zračenju ne odnosi samo u odnosu na regionalnu već i u odnosu na lokalnu kontrolu bolesti. Pravilo je da ukoliko se radioterapija sprovodi zbog lokalne kontrole maligne bolesti u kontrolu se uključi područje cervikalnih nodusa.

Pretpostavke su brojnih onkohirurga koji se čvrsto drže, naročito u Sjedinjenim Državama, da postoperativno zračenje treba da odigra važnu ulogu posle disekcije vrata, jer bitno smanjuje rizik pojave recidiva metastaza. Ovo se na prvom mestu odnosi na modifikovanu radikalnu i selektivne disekcije vrata.

Potreba za primenom postoperativne radioterapije zavisi od mnogobrojnih rizikofaktora. Samo izvođenje disekcije vrata kod klinički nodus pozitivnog vrata je usko povezana sa velikim rizikom za pojavu recidiva regionalne bolesti, naročito kod bolesnika sa N2 i N3 stadijumom<sup>3,4</sup>. Rizik za pojavu regionalnog recidiva je vrlo jasno povezan sa brojem i veličinom metastaza na vratu<sup>3,4,6</sup>. Svakako da jedan od veoma bitnih rizikofaktora predstavlja i ekstrakapsularno širenje.<sup>4,5,6</sup>, kao i lokalna proširenost tumora i pozitivne linije resekcije primarnog tumora.<sup>4,5,6,9</sup>

Svakako da treba razmisliti kod bolesnika sa uznapredovalom nodalnom bolesti

da li primeniti preoperativnu ili postoperativnu radioterapiju. Veoma bitan činioc u ovoj odluci ima i sama primarna lokalizacija tumora, tj kako će se tretirati primeni tumor. Preoperativnu radioterapiju treba sprovoditi kod bolesnika sa fiksiranim nodusima na vratu ili neresektabilnim nodusima.

Ukoliko se sprovodi postoperativna radioterapija idelano vreme je 4-6 nedelja nakon hirurškog lečenja. Postoje podaci iz studija da se značajno povećava verovatnoća za pojavu regionalnog recidiva ako se počne sa sprovođenjem radioterapije 10 nedelja nakon hirurškog tretmana.

Neki smatraju da postoperativno zračenje ima važnu ulogu kod modifikovane radikalne disekcije jer smanjuje rizik od recidiva metastaza. *Fries de, HO. (1980)* tvrdi da se samo modifikovanom radikalnom disekcijom ne može obezbediti efikasna kontrola metastaza u vratu, a to je moguće ako se kombinuje sa postoperativnim zračenjem. Smatra da se samo radioterapijom može kontrolisati oko 90% N1 regionalnih metastaza. *Byers* saopštava da postoperativna radioterapija smanjuje procenat ipsilateralnih metastaza sa 25% na 8% a kontralateralnih sa 50% na 0%<sup>94</sup>. *Pathak* i saradnici analizirali su preoperativnu radioterapiju kod N2 i N3 metastaza i zaključili da je prognoza bila loša<sup>95</sup>. Mišljenja su da je postoperativna terapija sa velikom prenosti u odnosu na preoperativnu. *Richardsi saradnici* su pratili 39 bolesnika sa N2 i N3 nodusima kod kojih su izvedene radikalne i modifikovane radikalne disekcije vrata sa postoperativnim zračenjem<sup>96</sup>. Samo kod 10% su se javili recidivi metastaza. Zaključuju da su radikalna i modifikovana radikalna disekcija u kombinaciji sa postoperativnom radioterapijom efikasna kontrola regionalne bolesti. Iz njihovog iskustva modifikovana radikalna disekcija je isto tako efikasna kao i radikalna, čak i kod uznapredovale bolesti. *De Santo* je pratio tri grupe bolesnika: samo operisani, preoperativno i postoperativno zračeni i tvrde da ni jedna grupa nije imala statistički značajne razlike<sup>97</sup>. *Lundahl* prateći grupu postoperativno zračenih bolesnika zaključuju da se postoperativnom radioterapijom može smanjiti stepen pojave recidiva metastaza<sup>98</sup>. *Gavilan* smatraju da nema definitivnog odgovora na pitanje treba li postoperativno zračiti vrat posle modifikovanih i selektivnih disekcija vrata<sup>17</sup>. Zaključuju da ne koriste postoperativnu radioterapiju kao standardnu proceduru kod modifikovanih radikalnih disekcija već samo kod nodusa N2 i N3 koji zahtevaju radikalnu disekciju i kod pozitivnih granica disekata.

Byers, zaključuje da je modifikovana disekcija vrata adekvatan tretman za klinički N0 i N1 stadijum, kao i za pN1 stadijum bez dokaza o ekstrakapsularnom

širenju. Ako se patohistološkim pregledom uzorka utvrdi postojanje multipnih uni ili biletaralnih pozitivnih nodusa ili ekstrakapsularno širenje potrebno je sprovesti postoperativnu radioterapiju, najbolje šest nedelja po operaciji. Ako postoji razlog za postoperativnu radioterapiju zbog lokalizacije primarnog tumora, tada i vrat bez obzira na stadijum N treba uključiti u zračno polje.

Sa nadom da se stopa preživljavanja poveća time što će se smanjiti pojava rekurentnosti u limfonodusima, standardna je praksa da se postoperativno zračenje primeni kod pacijenata s visokim rizikom rekurentnosti oboljenja u vratu i kod pacijenata s visokim rizikom smrtnosti posle disekcije vrata. Nije nađeno rešenje šta čini pacijenta sa visokim rizikom rekurentnosti. Neki smatraju da svakog bolesnika sa potvrđenim metastazama treba postoperativno zračiti.

Danas je većina onkohirurga glave i vrata mišljenja da je postoperativna radioterapija indikovana u svim slučajevima kod patohistološki pozitivnih nodusa jer se značajno smanjuje incidenca regionalnih i lokalnih recidiva što na neki način negira vrednost modifikovane radikalne disekcije bez postoperativnog zračenja.

Vrednosti selektivne disekcije vrata neophodno je proveriti i utvrditi kroz regionalnu kontrolu maligne bolesti. Osnovno pitanje, na koje treba dati odgovor u raspravi o vrednosti selektivne disekcije je da li ona isto tako dobro kontroliše metastatsku bolest u nodusima vrata kao modifikovana radikalna disekcija uz istovremeno smanjenje operativnog morbiditeta.

Brojne retrospektivne studije počev od sredine šezdesetih godina prošlog veka sprovedene potvrđuju da je modifikovana radikalna disekcija efikasna i sigurna kao i radikalna disekcija.,<sup>11,14,19.</sup>

Većina smatra da je selektivna disekcija adekvatna procedura za bolesnike sa klinički nodus negativnim vratom (N0) i klinički pozitivnim (N1) vratom, uz saglasnost velikog broja hirurga, tvrdi *Byers, RM.*<sup>14</sup> u svojoj sveobuhvatnoj studiji.

Neki zastupaju stav da je selektivna disekcija prihvatljiva i za bolesnike sa N2 nodusima, ukoliko ne postoji fiksacija za neku od nelimfatičkih struktura. *Andersen I saradnici* zastupaju stav ne samo da je modifikovana radikalna disekcija indikacija za N2 noduse, već smatraju da su selektivne disekcije adekvatne procedure za N2 kategoriju<sup>21</sup>. Vrednost modifikovane radikalne disekcije a naročito selektivne disekcije ipak ostaje nedefinisana za N2 kategoriju, a posebno za N kategorije sa ekstrakapsularnim širenjem.

*Fries* tvrdi da ako se selektivna disekcija kombinuje sa postoperativnom radioterapijom može obezbediti efikasna kontrola metastaza u vratu<sup>99</sup>. Slično tvrdi i *Vikram* za postoperativno zračenje<sup>19</sup>. *Gavilan* smatra da postoperativno zračenje ne poboljšava rezultate u smislu regionalne kontrole i preživljavanja kod modifikovane radikalne disekcije i nodusa N0 i N1 vrata<sup>17</sup>.

Onkološka provera vrednosti selektivne disekcije vrši se kroz procenu rekurentnosti recidiva metastaza u regionalnim nodusima a preko više parametara kao što je sprovedeno u našoj studiji.

Analizirali smo pojavu recidiva metastaza prema vremenu nastajanja, učestalosti po N kategorijama, primarnoj lokalizaciji tumora, strukturi N kategorija, distribuciji zračenja, prema operisanoj strani vrata i prema modalitetima disekcija kod ispitanika, da bi rezultate komparirali sa rezultatima i stavovima objavljenim u literaturi.

U našoj studiji smo utvrdili da se kod 120/560 ili 21.4% ispitanika javili recidivi metastaza. U prvih šest meseci od operacije recidivi su se javili kod 12.5%. Kod 8 bolesnika se recidiv metastaze javio tek nakon 21 meseca. Pojava recidiva neposredno po operaciji ukazuje na visok malignitet lokoregionalne bolesti ali i nepotpunu limfadenektomiju, što je u izvesnoj kontradikciji, pošto je kod gotovo svih bolesnika sprovedena postoperativna radioterapija.

Učestalost metastaza prema godišnjem praćenju se visoko značajno razlikuje čemu značajno doprinose velika učestalost recidiva u prvoj godini praćenja i mala učestalost u trećoj i kasnijim godinama kod svih modaliteta disekcija.

Utvrdili smo da je sa porastom vrednosti N kategorija rasla učestalost pojave recidiva u odnosu na ukupan broj za svaku N kategoriju, što uveliko potvrđuje gledište o značaju stepena maligniteta u evoluciji lokoregionalne bolesti. *Khafif* i saradnici nisu mogli da utvrde statističku razliku u stopi javljanja recidiva u cervikalnim nodusima sveukupno, kao ni kod bolesnika sa N2 i N3 kategorijama<sup>16</sup>. Prisutna je mala zastupljenost recidiva N0 kategorije u našoj seriji, a najveći broj se javio u N2 kategoriji skoro polovina od ukupnog broja recidiva. U N1 kategoriji zastupljenost recidiva je sa 20%. Ovo je očekivana s obzirom da je N2 kategorija predstavlja već uznapredovalu lokalnu bolest.

Struktura recidiva metastaza prema T kategoriji primarne lokalizacije tumora visoko značajno se razlikuje. Učestalost bolesnika sa T2 i T3 primarnim tumorima

značajno su zastupljeni u odnosu na T1. Ovo govori u prilog da svakako uznapredovala primarna bolest je svakako usko povezana sa nodalnim stadijumom i stepenom pojave recidiva regionalne bolesti. *Shah* je revidirao 1119 radikalnih disekcija i zaključio da se mesto regionalnih metastaza predvidivo pojavljuje u pojedinim regijama vrata na osnovu mesta primarnog tumora, što treba znati u vezi javljanja recidiva metastaza kod pojedinih primarnih lokalizacija<sup>3</sup>.

Mali broj studija poredi stope rekurentnosti metastaza kod selektivne i modifikovane radikalne . *Buckly* je analizirao devet retrospektivnih studija koje su procenjene kao pogodne za analizu stope rekurentnosti metastaza<sup>100</sup>. Našli su srednju kombinovanu stopu rekurentnosti posle modifikovane radikalne disekcije 13.6% (95% interval poverenja, 12.0- 15.2%) dok je srednja kombinovana stopa rekurentnosti selektivne disekcije bila 6.9% (95% interval poverenja, 5.4 - 8.4%). Ove studije nisu bile sve homogene i pogodne za istraživanje , razlikovale su se po indikacijama disekcija vrata, primenom preoperativne i postoperativne radioterapije kao i intervalom praćenja. Stoga su poređenja ishoda selektivne modifikovane radikalne disekcije u ovim studijama limitirane vrednosti. Analizirali smo učešće recidiva metastaza prema vrsti disekcija vrata, prema javljanju u odnosu na operisanu stranu, i prema sprovedenoj radioterapiji s ciljem da direktno proverimo vrednost selektivne i modifikovane radikalne disekcije u kontroli regionalne nodusne bolesti. Za proveru vrednosti selektivne disekcije ova analiza je ključna i ima najveći značaj.

Analizirano je javljanje recidiva u studiji koja obuhvata 463 unilateralnu i 64 bilateralnih disekcija vrata. Analiza se odnosi na recidive kod selektivnih i modifikovanih radikalnih. Prema našim istraživanjima recidivi su se javili kod unilateralnih i bilateralnih disekcija. Kod unilateralnih disekcija javila su se 96 recidiva, 20.7% a kod bilateralnih 24 recidiva.

Pratili smo recidive kod modifikovanih radikalnih disekcija, ukupno izvedene 183 unilateralne disekcije, i registrovali 56 ili 30.6% recidiva. Kod 280 selektivnih disekcija pojavilo se 40 recidiva, 14.3%, ili dva puta manje. Podgrupa ispitanika sa recidivima operisana modifikovanom radikalnom disekcijom je visoko značajno veća od proporcije ispitanika sa recidivima kod selektivne disekcije.

Statistički gledano selektivna disekcija je onkološki efikasnija u kontroli klinički nodus negativnog i nodus pozitivnog vrata, s obzirom da je javljanje recidiva dva puta manje u odnosu na modifikovane radikalne disekcije. Značajno više se pojavljuju recidivi metastaza kod ispitanika operisanih modifikovanom radikalnom

disekcijom. Klinički posmatrano, a ne samo statistički registrovano, ovakav odnos se objašnjava indikacijama koje su prihvaćene za modifikovane disekcije. Modifikovana radikalna disekcija izvođena je kod viših N kategorija, N1 i N2 nodusa, a selektivne su većinom izvođene kod N0 i N1.

*Byers* je analizirao stope recidiva kod 967 bolesnika podvrgnutih modifikovanim disekcijama bez i sa radioterapijom<sup>14</sup>. Ukupan broj recidiva na strani vrata koja je tretirana modifikovanom disekcijom bio je 7% kod kojih je izvedena samo hirurgija; 9.5% kod kojih je sprovedena preoperativna radioterapija, i 6.6% koji su imali postoperativnu radioterapiju. *Muzaffar* je upoređivao stopu javljanja recidiva kod selektivne i modifikovane radikalne disekcije kombinovanu sa radioterapijom i našao je 4.5% pojavu recidiva svih operisanih, 5.2% kod selektivnih i modifikovanih radikalnih disekcija<sup>101</sup>. *Lundahl* su pratili bolesnike koji su operisani i postoperativno zračeni Kaplan-Meier-ovom metodom vreme pojavljivanja recidiva<sup>98</sup>. Saopštavaju da je rizik pojave recidiva na operisanoj strani 5.28% a kod postoperativno zračenih 1.67%.

Statistička procena preživljavanja bolesnika lečenih zbog karcinoma cervikofacijalne regije je kompleksna pošto se u obzir moraju uzeti mnogi faktori, uključujući primarnu lokalizaciju tumora, T kategoriju, N kategoriju, terapiju primarnog tumora i metastatskih depozita u nodusima i modalitete disekcija vrata.

U našoj studiji procena preživljavanja bolesnika u cilju vrednovanja selektivne disekcije vrata nije u prvom planu, jer je preživljavanje kompleksan problem kao što je napred izneto. U ovoj studiji vrednovanje selektivne disekcije, kao i u brojnim studijama, temelji se na pojavi recidiva metastaza koje se razvijaju postoperativno jer je pojava metastatskog recidiva potvrda nekontrolisane lokoregionalne bolesti. Zbog toga je malo studija koje procenjuju terapijske rezultate već se temelje na proceni rekurentnosti recidiva metastaza.

Išli smo dalje u proceni vrednosti se disekcije vrata pa smo analizirali petogodišnje preživljavanje bolesnika u zavisnosti od više parametara a u konfrontaciji sa modifikovanom radikalnom disekcijom vrata. Analizirali smo verovatnoću preživljavanja za bolesnike u odnosu na izvedenu operaciju a u odnosu na N stadijum bolesti. Uočili smo da je verovatnoća preživljavanja kod bolesnika sa N0 kategorijom ista i kod selektivnih disekcija vrata i modifikovane radikalne disekcije vrata.

Kod bolesnika sa N1 kategorijom, koja je glavno indikaciono područje za modifikovanu radikalnu disekciju, a u poslednjoj deceniji sve češće i za selektivne disekcije vrata praćena je verovatnoća preživljavanja. U prve dve godine verovatnoća

preživljavanja za modificovanu radikalnu disekciju je veća nego za selektivnu disekciju. Razlika se skoro izjednačava u trećoj godini da bi se od kraja perioda praćenja u potpunosti izjednačila. Kod oba modaliteta disekcija nema statističke značajnosti u razlici petogodišnjeg preživljavanja bolesnika sa N1 kategorijom.

Svi ovi parametri daju izvesnu prednost selektivnoj disekciji u odnosu na modificovanu radikalnu ali se nemože prenebregnuti činjenica da je indikaciono područje modificovane radikalne disekcije ograničeno na N0 i N1 kategoriju nodusa.

Verovatnoća preživljavanja kod ispitanika sa N2a kategorijom je skoro ista u prve dve godine praćenja. U zadnje dve godine je značajno veća kod ispitanika koji su operisani selektivnom disekcijom vrata. Svakako da ovome doprinosi i značajno manji broj ispitanika koji je podvrgnut selektivnoj disekciji vrata sa ovom N kategorijom.

## VI ZAKLJUČCI

Istraživanja u studiji o proceni vrednosti selektivne disekcije vrata u terapiji karcinoma cervikofacijalne regije sprovedena su prema zadacima formulisanim u ciljevima istraživanja postavljenim na početku studije. Na najveći broj pitanja dobijeni su pouzdani odgovori. Na neka pitanja od bazičnog značaja odgovori se mogu očekivati od kompetentnih istraživača. Svaki od sedam postavljenih ciljeva u studiji detaljno smo razmatrali, čak i šire nego što je studija zahtevala. Na kraju smo formulisali zaključke po svakom pitanju.

**1. *Analizirali smo kliničke karakteristike bolesnika kod kojih je izvedena jedna od disekcija vrata i utvrdili:***

- većina od 608 bolesnika obuhvaćenih studijom bili su muškog pola u odnosu 3:1, sa prosečnom životnom dobi 56.31 godina;
- primarni tumori T2 kategorije zastupljeni su sa 50%;
- kod 44.7% ispitanika vrat je bio klinički negativan (N0);
- regionalni nodusi N1 učestvuju sa 22.4%, što je od značaja u formulisanju indikacija za selektivne disekcije vrata;
- distribucija grupa nodusa odgovara distribuciji nodusa po nivoima vrata, i pretežno su distribuirani u II, III i IV nivou vrata,
- u studiji su bolesnici sa T3 stadijumom tumora najmanje zastupljeni sa svega 15,7% što je i očekivano jer uznapredovali tumori dovode i do uznapredovale regionalne bolesti, što još uvek nije indikaciono područje selektivnih disekcija vrata

Na osnovu analize i provere kliničkih karakteristika ispitanika zaključili smo da lokalizacija primarnog tumora ne treba da utiče na modalitete disekcije vrata već vrat treba tretirati prema njegovom statusu.



**2. *Analizirali smo kod klinički nodus pozitivnog vrata (N+) modalitete selektivnih disekcija vrata i modifikovanih radikalnih disekcija vrata u odnosu na primarnu lokalizaciju tumora, T kategoriju, N kategoriju, histološku građu tumora i gradus tumora:***

- U studiji je 55.3% ispitanika sa klinički N+ pozitivnim vratom
- Kod jedne trećine ispitanika izvedena je jedna od selektivnih disekcija vrata
- Kod ispitanika sa primarnom lokalizacijom u usnoj duplji podjednak broj selektivnih disekcija i modifikovanih disekcija
- Kod ispitanika sa farinksnom primarnom lokalizacijom nešto više je urađeno modifikovanih radikalnih disekcija vrata
- Kod četiri petine ispitanika sa N1 kategorijom urađena je selektivna disekcija vrata

Na osnovu prikazanih analiza zaključili smo da je selektivna disekcija vrata adekvatna procedura i kod klinički pozitivnog vrata, naročito kod bolesnika sa N1 stadijumom bolesti.

**3. *Analizirali smo terapijske rezultate u bolesnika sa klinički nodus negativnim vratom (N0) kod kojih je u istom aktu izvedena operacija primarnog tumora i selektivna disekcija vrata; i kod bolesnika kod kojih nije učinjena selektivna disekcija vrata u istom aktu sa operacijom primarnog tumora:***

- U studiji je 44.7% ispitanika sa N0 vratom, od kojih je četiri petine bolesnika izvedena jedna od disekcija vrata
- postoperativnom patohistološkom analizom uzoraka disekcija bolesnika sa N0 vratom kod 35,3% identifikovane su okultne metastaze;
- u studiji je kod ispitanika sa N0 vratom približno kod tri četvrtine izvedena selektivna disekcija vrata;
- U grupi bolesnika kod kojih nije izvedena disekcija vrata došlo je do pojave metastaze prosečno 10 meseci po završetku lečenja primarnog tumora.

Na osnovu naših istraživanja mogli smo da doprinesemo usaglašavanju oprečnih stavova o potrebi i vrednosti elektivne disekcije kod N0 vrata, a posebno o potrebi i vrednosti selektivnih disekcije kada se izvode kao elektivne. Upoređujući grupu bolesnika kod kojih je učinjena elektivna disekcija vrata i onih koji nisu operisani našli smo da je došlo do

pojev metastaza kod bolesnika koji nisu podvrgnuti elektivnim disekcijama.

**4. Analizirali smo potrebu i vrednost radioterapije kod selektivnih disekcija vrata, sa klinički nodus negativnim (N0) i klinički nodus pozitivnim(N+):**

- Postoperativna radioterapija sprovedena je u 85.2% ispitanika u našoj studiji.
- Gotovo svi ispitanici sa klinički nodus pozitivnim vratom su podvrgnuti postoperativnoj radioterapiji
- Svi ispitanici u studiji koji su operisani modifikovanom radikalnom disekcijom vrata su postoperativno zračeni
- Kod ispitanika kod sa klinički nodus negativnim vratom 29.2% nije podvrgnuto postoperativnoj radioterapiji
- zastupljeno je visoko učešće radioterapije kod N+ stadijuma i posebno visoko kod N0 kategorije, što proističe iz doktrinarnog stava da ukoliko se radioterapija sprovodi zbog lokalne kontrole maligne bolesti u kontroli se obavezno uključuje područje regionalnih nodusa vrata;
- recidivi metastaza razvili su se kod 17.86% samo operisanih i kod 82.46% operisanih i zračenih.

Na osnovu danas prihvaćenih stavova smatra se da je radioterapija indikovana u svim slučajevima kod patohistološki verifikovanih pozitivnih nodusa jer značajno smanjuje incidencu lokoregionalnih recidiva.

**5. Utvrditi onkološke vrednosti selektivnih disekcija vrata kroz lokoregionalnu kontrolu bolesti. Analizirati vreme pojavljivanja recidiva metastaza i vreme javljanja prema nivoima vrata:**

- Recidivi metastaza su se javili u 19.7% ispitanika
- Recidivi metastaza prosečno su se javili 12 meseci po završetku lečenja
- Od ukupnog broja recidiva metastaza gotovo tri četvrtine bolesnika je imalo N2 stadijum nodalne bolesti
- Analizirajući povezanost T stadijuma sa pojavom recidiva bolesti našli smo da sa porastom T kategorije značajno raste procenat recidiva metastaza
- Analizirajući pojavu recidiva metastaza u odnosu na vrstu disekcije našli

smo da se značajno češće javljaju recidivi metastaza kod ispitanika koji su operisani modifikovanom radikalnom disekcijom vrata ( $p < 0.01$ );

- Analizirajući efikasnost selektivnih disekcija vrata nismo našli statističke značajnosti u odnosu na modifikovanu radikalnu disekciju vrata
- učestalost ispitanika sa recidivima metastaza se statistički ne razlikuje po primarnoj lokalizaciji tumora ( $p > 0.05$ );
- učestalost recidiva metastaza po N kategorijama se visoko značajno razlikuje. Visoko značajno su zastupljeni recidivi kod N2 kategorije što nas upućuje da treba biti veoma oprezan kod uznapredovalne regionalne bolesti:

**6. *Analizirati kumulativnu verovatnoću preživljavanje bolesnika sa selektivnim disekcijama kod klinički nodus negativnog (N0) i klinički nodus pozitivnog (N+) vrata:***

- Prosečno preživljavanje svih ispitanika u studiji je između 33-38 meseci
- Ne postoji statistička značajnost u petogodišnjem preživljavanju ispitanika sa N0 vratom;
- Postoji visoka statistička značajnost u preživljavanju ispitanika sa klinički nodus N+ pozitivnim vratom. Značajno više preživljavaju ispitanici koji su operisani selektivnom disekcijom vrata;
- Nepostoji statistička značajnost u petogodišnjem preživljavanju ispitanika sa N1 kategorijom ( $p > 0.05$ );
- Postoji statistička značajnost u petogodišnjem preživljavanju ispitanika sa N2a kategorijom ( $p > 0.05$ );
- nepostoji statistička značajnost u petogodišnjem preživljavanju ispitanika u odnosu na primenjenu postoperativnu radioterapiju ( $p > 0.05$ );

**7. *Definisati terapijski algoritam za bolesnike sa karcinomima farinksne i oralne regije kod klinički nodus negativnog i klinički nodus pozitivnog vrata, a u cilju usavršavanja terapije;***

Terapijski algoritam i indikacije za selektivne disekcije vrata nisu precizno formulisane i doktrinarno prihvaćene i znatno se razlikuju. Načelno, selektivne disekcije vrata su indikovane kad god je moguće očuvati nelimfatičke strukture koje se uklanjaju kod modifikovane radikalne disekcije vrata bez ugrožavanja onkološke sigurnosti.

Selektivne disekcije su adekvatne procedure za bolesnike sa klinički nodus negativnim vratom N0 i klinički pozitivnim N1 vratom kod kojih nema ekstrakapsularnog širenja. Iz naše studije smo zaključili da je potrebno izvođenje elektivne disekcije vrata kod N0 kategorije.

Selektivne disekcije kontrolišu metastatsku bolest u nodusima isto tako dobro kao i modifikovana radikalna disekcija a istovremenu redukciju morbiditeta i očuvanje pojedinih limfatičkih struktura utvrdili smo u našoj studiji.

## LITERATURA

1. Martin, H.: Treatment of cervical metastatic cancer. *Ann. Surg.* 1941;114: 985.
2. Jesse, RH., Fletcher, GH.: Treatment of the neck in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1977;39:868-872.
3. Shah, JP.: Cervical lymph node metastases: diagnostic, therapeutic, and prognostic implications. *Oncology* 1990;4:264-272.
4. Krejović, B.: Radikalna disekcija vrata. U Padovan, I., Otorinolaringologija III, Kirurgija usne šupljine ždrijela, grla i vrata, Školska knjiga, Zagreb 1987.
5. Petrović, Ž., Krejović, B., Janošević, S.: Occult metastases from supraglottic laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol.* 1997;22:522-524.
6. Mikić, A., Krejović, B.: Terapija cervikalnih metastaza malignih tumora hipofarinksa. Zbornik radova XV Kongresa otorinolaringologa Jugoslavije, Niš 1998;66-69.
7. Petrović, Ž., Krejović, B., Trivić, A., Milovanović, J.: Lateral neck dissection for N0 neck supraglottic carcinoma. *Acta otorinol. Serbica* 2000;VII:1:771-774.
8. Dimitrijević M., Đukić V., Trivić A.: Procena lokalne i regionalne proširenosti malignih tumora usne duplje; *Vojnosanitetski pregled*, 2004;61,5,507-512.
9. Crile, G.: Excision of cancer of the head and neck. *JAMA* 1906;47:1780-1786.
10. Conley, J.: Radical neck dissection. *Laryngoscope* 1975;Vol LV:8
11. Bocca, E.: Conservative neck dissection. *Laryngoscope.* 1975;85.1511-1515.
12. Jesse, RH., Ballantyne, AJ., Larson, D.: Radical or modified neck dissection: a therapeutic dilemma. *Am J Surg* 1978,136:516-519.
13. Palme CE, Gullane PJ, Gilbert RW. Current treatment options in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am.* 2004;13,1:47-70.
14. Byers, RM.: Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg* 1985;150:414-421.
15. Cachin, Y. et al.: Nodal metastasis from carcinoma of the oropharynx. *Otolaryngol Clin North Am* 1979;12:145-149.
16. Khafif, RA., Gelbifsh, GA., Asase, DK. et al.: Modified radical neck dissection in cancer of the mouth, pharynx, and larynx. *Head Neck* 1990;12:476-482.
17. Gavilan, J., Herranz, J., DeSanto LW., Gavilan, C.: *Functional and Selective Neck Dissection.* Thieme, New York, 2002.
18. Trivić A. Procena vrednosti modifikovane radikalne disekcije vrata u terapiji karcinoma cervikofacijalne regije. *Magistarska teza, Medicinski fakultet u Beogradu* 2004.
19. Vikram, B.: Selective neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;24:1044-1045.

20. Ambrosch P, Kron M, Pradier O, Steiner W. Efficacy of selective neck dissection: A review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2001;124,2,180-187
21. Andersen, PE., Warren, F., Spiro, J. et al: Results of Selective Neck Dissection in Management of the Node - Positive Neck, *Arch. Otolaryngol. Head and Neck Surg.* 2002;128,1180-1184.
22. Mira E, Benazzo M, Rossi V, Zanoletti E. Efficacy of selective lymph node dissection in clinically negative neck. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 2002;127, 4,279-283
23. Medina, JE.: A rational classification of neck dissections. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 100:169-176.
24. Robbins, K., Medina, J., Wolfe, G. et al.: Standardizing neck dissection terminology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:601-606.
25. Spiro, RH., Strong, EW., Shah, JP.: Classification of neck dissection: variations on a new theme. *Am J Surg* 1994;168:415-418.
26. Spiro RH, Morgan GJ, Strong EW, et al. Supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg* 1996;172:650-3.
27. Kerrebijn JGF, Freeman JL, Irish JC, et al. Supraomohyoid neck dissection: Is it diagnostic or therapeutic. *Head Neck* 1999;21:39-42.
28. Dutton JM, Graham SM, Hoffman HT. Metastatic cancer to the floor of mouth: the lingual lymph nodes. *Head Neck.* 2002 ;24,4,401-5.
29. Jones, AS. et al.: Occult node metastases in head and neck squamous carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993;250: 446-449.
30. Hosal AS, Carrau RL, Johnson JT, et al. Selective neck dissection in the management of the clinically node negative neck. *Laryngoscope* 2000;110:2037-40.
31. Ferlito A, Devaney KO, Devaney SL, et al. What is the incidence of occult metastasis in patients with stage N0 cancers of the head and neck? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001;63:1-5.
32. Shah, JP.: Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990;160:405-409.
33. Doweck I, Robbins KT, Mendenhall WM, et al. Neck level-specific nodal metastases in oropharyngeal cancer: is there a role for selective neck dissection after definitive radiation therapy? *Head Neck.* 2003;25,11,960-7.
34. Vartanian JG, Pontes E, Agra IM, et al. Distribution of metastatic lymph nodes in oropharyngeal carcinoma and its implications for the elective treatment of the neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129,7,729-32.
35. Pimenta Amaral TM, Da Silva Freire AR, Carvalho AL, et al. Predictive factors of occult metastasis and prognosis of clinical stages I and II squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Oral Oncol.* 2004;40,8,780-6.
36. Nieder C, Gregoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, 50, 727–733

37. Bocca, E., Pignataro, O.: A conservative technique in radical neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1967;76:975-981
38. Bartels, P.: *Das Lymphgefäßsystem. Handbuch der anatomei des menschen* 1909;III/4.
39. Rouviere, H.: *Anatomie des lymphatiques de l'homme*. Masson, Paris, 1932.
40. Taillens, JP.: Les ganglions du cou. *Ann d' ORL* 1962;12:789-800.
41. Pietrantonio, L., Lenardelli, G., Batezzatti, M. i sar.: La lymphadenographie du cou dans neoplasies du larynx. *J Franc ORL*. 1960;9:60-68.
42. Porta, CF.: Comments on the morphology of the lymphatic vascular system in otorhinolaryngology. *Ital.Review of the Oto-rhino-laryngol* 1960;II:2.
43. Krmpotić, J.: Limfni sistem glave i vrata. *Chir. maxillofac. plast.* Zagreb 1965;5:3-19.
44. Fisch, U.: *Lymphographische Untersuchungen über das zervikale Lymphsystem*. Karger, Basel 1966.
45. Kambić, V., Gale, N.: Morfologija limfatičkog sistema vrata. *Limfadenopatije vrata*. Zbornik radova XIII Kongresa otorinolaringologa Jugoslavije, Priština 1988; 32 - 35.
46. Drinker, CR., Yoffey, JM.: *Lymphatics, Lymph and Lymphoid Tissue*. Harvard University Press, London 1941.
47. Lennert, K.: Pathologie der Halslymphknoten. *Arch. Ohr. - Nas. Kehlk* 1963;1:182.
48. Zechner, G.: Differential diagnose bei vergrößerten Halslymphknoten, *Mschr. Ohren-Nasenheilk.* 1962;96:307.
49. Savoury, L., Gluckman, J.: Cervical metastasis. In: *Clinical Otorhinolaryngology*, Paparella, 1991: 2565-2580
50. Williams, L., Warwick, R.: *Lymph Nodes and Vessels*. Gray's Anatomy, Churchill Livingstone. London 1980;767-773.
51. Cunéo, B.: De l'envahissement du système Lymphatique dans le cancer du larynx, *Gaz. Hop.* 1902;75:1385
52. Kinmonth, JB.: Lymphangiography in man. *Clin. Sci.* 1952;11: 13.
53. Porta, CF. e Sberini, C.: Studio anatomo clinico sulle metastasi linfatiche nel carcinoma laringeo. *Arch. Ital. Otol. Suppl.* 1955;20: 66.
54. Becker, W.: Die Klinik der Lymphknotenerkrankungen des Halses. *Arch. Ohr. Nas.-KehlkHeilk.* 1963;182:125.
55. Fisch, U.: Lymphographie nach Bestrahlung und nach chirurgischen Eingriffen am Hals. *Arch. Ohr. Nas.-KehlkHeilk.* 1964,183:382.
56. Padovan, I.: Lymphographic Examination of the Neck in View of the Normal Distribution of Lymph Nodes and in View of the Results Obtained in Clinically Latent but Histologically Proved Metastases. In: *Progress in Lymphology*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1967.
57. Hermanek, P., Sobin, LH.: *TNM classification of malignant tumors*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1987.

58. Gavilan. J., Gavilan, C.: Five-years results of functional neck dissection for cancer of the larynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989;15:1193-1196.
59. Bartlett, El., Callander, CL.: Neck dissection. Surg.Clin. North Am.,1926;6:481-504.
60. Alonso, JM.: El cancer laríngeo.Actas II Congreso Sudamericano ORL, Montevideo,1944;1:291.
61. Soerensen, J.: Die mund und halsoperationen:in Klinik. Pr. Glück, Berlin, 1930
62. Silvestre-Benis, C.: Consideraciones sobre el problema del tratamiento quirurgico de los ganglios en los canceres de la laringe. Actas II Congreso Sudamericano ORL. Montevideo, Uruguay, 1944
63. Martin, H., Del Valle, B., Ehrlich, H., et al.: Neck dissection. Cancer 1951;4:441-499.
64. Suarez, O.: El problema de los metastasis linfaticas y alejadas del cancer de laringe e hipofaringe. Revista de Otorrinolaringologia, Santiago de Chile 1963;23:83-99.
65. Bocca E, Pignataro O, Oldini C.,Cappa,C.: Functional neck dissection: an evaluation and review of 843 cases. Laryngoscope 1984;94:942-945.
66. Conley, J.:Neck Dissection.Concept in Head and Neck Surgery.G.Thieme Stuttgart 1970;81-91.
67. Rouviere H:Anatomy of the human lymphatica system.Ann Arbor,Michigan,Edward Brothers,1938.
68. Fish UP,Sigel ME:Cervical lymphatic system as visualized by lymphography.Ann Otol Rhinol Laryngol 1964; 73:869-882
69. Lindberg, R.: Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer 1972;29:1446-1448.
70. Johnson JT, Bacon GW, Myers EN, et al:Medial vs lateral wall pyriform sinuscarcinoma:Implications for management of regional lymphatics.Head and Neck 1994;16:401
71. Candela FC,Kothari K,Shah JP:Patterns of cervical node metastases from squamos carcinoma of the oropharynx and hypopharynx.Head and Neck 1990;12:197-203,
72. Byers RM, Clayman GL,McGill D at al:Selective neck dissection for squamous carcinoma of the upper digestive tract:Patterns of regiona failure.Head and Neck 1999;21:499-505
73. Friedman,M.,Lim,JW.,Dickey,W.,Tanyeri, H., Kirshenbaum, GL., Phadke, DM., Caldarel. HD.: Quantification of lymph nodes in selective neck dissection. Laryngoscope 1999;09:368-370.
74. Michiel, WM., et al.: The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. Layngoscope 1996;106:987-991.
75. **Sträuli, P.: Das system des Ductus thoracicus und seine Bedeutung für die Krebsmetastasierung, Schweiz.Mediz.Wochenschrift,1962;92**
76. Vose, V.: Human tumor-lymphocyte interactions in vitro.Comaprision of the reactivity of tumor-infiltrating blood and lymph node lymphocytes with autologous tumor cells. Int J Can. 1977;20:895-899.
77. Nordman, E., Toivanene, A.:Effects of irradiation on the immune function in patients with mammary, pulmonary or head and neck carcinoma.Acta Radiol Oncol.1978;17:3-9.
78. Kirshner, J.: Pyriform sinus cancer: A clinical and labaratory study. Ann Otol Rhinol Laryngol 1975;184:793-804.
79. Petrović, Ž.: Metastatski tumori vrata - terapiski pristup. Zbornik radova XV Kongresa otorinolaringologa Jugoslavije,Niš 1998;3-13.
80. Byers,RM.:Neck dissection: concepts, controversies, and technique. Semin Surg Oncol 1991;7:9-13
81. Mabelle,G.,Pampurik,J.,Luboinski,B.,Lancar,R.,Lusinchi,A.,Bopsq,J.: Lymph node prognostic factors in head and squamous cell carcinoma. Am J Surg 1994; 68:494-498.
82. Kowalski,LP.,Medina,JE.: Nodal metastases; predictive factors. Otolaryngol Clin North Am 1998;31:621-637.



83. Gillies, EM.,Luna, MA.: Histologic evaluation of neck dissection specimens. *Otolaryngol Clin North Am* 1998;31:759-771.
84. Bocca,E., Pignataro,O.,Sasaki,C.: Functional neck dissection: a description of operative technique. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1980;706:524-527.
85. Spiro JD, Spiro RH, Shah JP,Sessions RB,Strong EW.Critical assessment of supraomohyoid neck dissection.*Am J Surg* 1988;156:286-290
86. Pitman KT, Johnson JT,Mzers EN.Effectivness of selective neck dissection for management of the clinically negative neck.*Arch otolaryngol Head Neck Surg* 199;123:917-22
87. Leon X,Quer M,orus C et al.Selective dissection of leveld II-IIIwith intraoperative control of the upper and middle jugular nodes:a therapeutic option for the N0 neck.*Head Neck* 2001;23:441-6
88. Hosal AS,Carrau RL,Johnson JT,Myers EN.Selective neck dissection in the management of the clinically node-negative neck,*Laryngoscope* 2000;110:2037-40
89. Beahrs, OK., and Barber, K W.: The value of radical dissection of structures of the neck in the management of carcinomas of the lip, mouth, and larynx. *Arch.Surg.* 1962;55:65.
90. Jesse, RH., Barkley, HT., Lindberg, RD., Fletcher, GH.: Cancer of the oral cavity: Is elective neck dissection beneficial? *Am. J. Surg* 1970;120:505-508.
91. Spiro, RH., and Strong, EW.: Epidermoid carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Arch. Surg.* 1973;207:382.
92. Bocca, E., Pignataro, O., Oldini, C.: Supraglottic laryngectomy: 30 years of experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:14-18.
93. Marks et al.: The need for elective irradiation of occult lymphatic metastases from cancers of the larynx and pyriform sinus. *Head Neck Surg* 1985; 8:3-8.
94. Byers,RM.:Zhe use of postoperative irradiation-Its goal and 1978 attainments.*Laryngoscope* 1979;89:567.
95. Pathak, I., Gilbert, R., Davidson,J., Birt, D.:Efficacy of surgical salvage for advanced neck metastases after radiotherapy.*Journal of Otolaryngol* 2000;29:340-343
96. Richards, BL., Spiro, JD.: Controlling advanced neck disease: efficacy of neck dissection and radiotherapy. *Laryngoscope* 2000;110:1124-7.
97. DeSanto LW., Beahrs OH., Holt JJ., O'Fallon WM.: Neck dissection and combined therapy: study of effectiveness. *Arch Otolaryngol* 1985;111:366-370.
98. Lundahl, RE., Foote, RL., Bonner, JA., Suman, VJ., Lewis, JE., Kasperbauer, JL., McCaffrey, TV., Olsen, KD.: Combined neck dissection and postoperative radiation therapy in the management of the high-risk neck: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:529-34.
99. Fries De, HO.: Modified neck dissection, In Snow, J.B.: *Controversy in Otolaryngology*, W.B. Saunders company Philadelphia, 1980.
- 100.Buckley,JG., Feber,T.: Surgical treatment of cervical node metastases from squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract:evaluation of the evidence for modifications of neck dissection. *Head Neck* 2001;23:907-915
- 101.Muzaffar,K.:Therapeutic selective neck dissection:a 25-year review. *Laryngoscope* 2003;113:1460-5.

## Skraćenice u tekstu

AAO-HNS Američka akademija za otorinolaringologiju – Hirurgija glave i vrata

AAJC Američki zajednički komitet za rak

SDV Selektivna disekcija vrata

MRDV Modifikovana radikalna disekcija vrata

## Biografija

Rođen je 7. oktobra 1971. godine u Beogradu. Završio je osnovnu školu “Veselin Masleša” u Beogradu 1986. godine sa odličnim uspehom. Pohađao VIII beogradsku gimnaziju i maturirao 1990. godine sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet upisao 1990. godine u Beogradu. Diplomirao 5. novembra 1997. godine sa prosečnom ocenom 9.28 ( devet dvadesetosam ). Stažer Medicinskog fakulteta u Beogradu bio od 16. novembra 1997. godine do 15. novembra 1998.godine.

Regulisao vojnu obavezu u školi rezervnih oficira SnSI Vojske Jugoslavije

Specijalizaciju iz maksilofacijalne hirurgije je započeo 1. aprila 1999.godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, na Institutu za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije. Dana 29. avgusta 2000. godine primljen u Klinički centar Srbije u Institut za Otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju na neodređeno vreme.

Magistarske studije iz otorinolaringologije upisao je 1998. godine. Dana 23. maja 2001. godine položio usmeni magistarski ispit sa odličnom ocenom (10), a 29. marta 2004. pred komisijom u sastavu Prof. dr Željko Petrović, Prof. dr Anton Mikić i Prof. dr Gojko Stojičić odbranio magistarsku tezu pod nazivom “ *Procena vrednosti modifikovane radikalne disekcije vrata u terapiji karcinoma cervikofacijalne regije* “.

Specijalistički ispit iz maksilofacijalne hirurgije položio jula 2004. sa odličnom ocenom.

U zvanje asistenta pripravnika na Medicinskom fakultetu na katedri za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju izabran je oktobra 2000. godine. U zvanje asistenta na Medicinskom fakultetu na katedri za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju izabran marta 2006. godine i maja 2010.godine.

Specijalizaciju iz otorinolaringologije upisao na Medicinskom fakultetu u Beogradu 01.04.2006. godine. Specijalistički ispit položio aprila 2010. sa odličnom ocenom.

Član je srpskog lekarskog društva sekcija za maksilofacijalnu hirurgiju i otorinolaringologiju. Član je evropskog udruženja za kraniomaksilofacijalnu hirurgiju (EACMFS)

Govori engleski i ruski jezik.

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани др Александар Тривић

број уписа

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„ПРОЦЕНА ВРЕДНОСТИ СЕЛЕКТИВНЕ ДИСЕКЦИЈЕ ВРАТА У  
ТЕРАПИЈИ БОЛЕСНИКА СА КАРЦИНОМИМА ФАРИНКСНЕ И  
ОРАЛНЕ РЕГИЈЕ“

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанта

У Београду 10.09.2012.



---

Прилог 2.

**Изјава о истоветности штампане и електронске  
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Асс. др Александар Тривић

Број уписа

Студијски програм оториноларингологија

Наслов рада „Процена вредности селективне дисекције врата у  
терапији болесника са карциномима фаринксне и оралне регије“

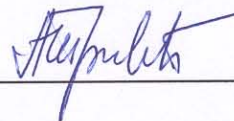
Ментор Проф.др Жељко Петровић

**Потписани**

- изјављујем да је штампана верзија мог доктората истоветна електронској верзији коју сам предао за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.
- Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада
- Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис докторанта**

У Београду 10.09.2012.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитлни репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**„ПРОЦЕНА ВРЕДНОСТИ СЕЛЕКТИВНЕ ДИСЕКЦИЈЕ ВРАТА У ТЕРАПИЈИ БОЛЕСНИКА СА КАРЦИНОМИМА ФАРИНКСНЕ И ОРАЛНЕ РЕГИЈЕ“**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.


Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство –некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молим да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанта

У Београду 10.09.2012.



---