
UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Vladimir S. Nešić

ZNAČAJ KOMORBIDITETA ZA
PREŽIVLJAVANJE BOLESNIKA S
PLANOCELULARNIM KARCINOMOM
LARINKSA

Doktorska disertacija

Beograd, 2012

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Vladimir S. Nešić

THE IMPORTANCE OF COMORBIDITY ON
THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH
LARYNGEAL SQUAMOUS CELL
CARCINOMA

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2012

Mentor:

Prof. dr Željko Petrović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Komentor:

Prof. dr Sandra Šipetić–Grujičić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Ljiljana Janošević, predsednik, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu;

2. Doc. dr Dejana Stanisavljević, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu;

3. Prof. dr Rade Kosanović, vanredni profesor Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu;

Datum odbrane:

Zahvaljujem se:

- *svojim roditeljima koji su me naučili pravim životnim vrednostima, svakodnevno bodrili i imali presudan uticaj u izradi ove teze*
- *mentoru, prof. dr Željku Petroviću, na podršci i pomoći tokom izrade doktorske disertacije*
- *komentoru, prof. dr Sandri Šipetić-Grujičić, na korisnim savetima tokom izrade ovoga rada*
- *kolegama i ostalim zaposlenim u Klinici za Otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije*

ZNAČAJ KOMORBIDITETA ZA PREŽIVLJAVANJE BOLESNIKA S PLANOCELULARNIM KARCINOMOM LARINKSA

REZIME

Uvod: Komorbiditeti su bolesti ili stanja koja postoje pored glavnog oboljenja. Komorbidne bolesti mogu da utiču na izbor lečenja, kao i na stopu preživljavanja. Instrumenti za procenu komorbiditeta mogu biti: opšti - mere stepen komorbiditeta kod različitih oboljenja npr. Čarlsonov indeks komorbiditeta (*Charlson Comorbidity Index* ili *CCI*) i specifični - mere stepen komorbiditeta kod određenog oboljenja npr. Procena komorbiditeta kod odraslih-27 indeks (*Adult Comorbidity Evaluation-27 index* ili *ACE-27 index*).

Ciljevi rada su: Ispitati značaj komorbiditeta za preživljavanje bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa pomoću *CCI* i *ACE-27* indeksa; Odrediti da li postoji razlika u učestalosti javljanja komorbiditeta i u dužini preživljavanja između bolesnika s planocelularnim karcinomom supraglotisa u odnosu na bolesnike s karcinomom glotisa; Ispitati značaj opšteg (*CCI*) i specifičnog (*ACE-27*) indeksa u proceni preživljavanja bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa.

Materijal i metode: U studiju je uključeno 177 novoobolelih od planocelularnog karcinoma larinksa (T₁-T₄) koji su lečeni hirurški ili hirurški u kombinaciji s postoperacionom radioterapijom u Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u periodu od 1.1.2000. do 31.12.2003. godine. Podaci o bolesnicima su prikupljeni iz istorija bolesti, patohistoloških izveštaja i registra za maligna oboljenja. U statističkoj analizi podataka korišćena je krivulja preživljavanja prema Kaplanu i Mejeru (*Meier*), *log-rank* test, Koksov (*Cox*) proporcionalni hazardni model, Man-Vitnijev (*Mann-Whitney*) test i Kruskal-Volisov (*Kruskal-Wallis*) test.

Rezultati: Prema *CCI*, 40,1% (71) bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa je imalo komorbidne bolesti od kojih su najčešće bile kardiovaskularne (40,3%), respiratorne (27,8%) i gastrointestinalne (14,4%). Međutim, prema *ACE-27* indeksu, 66,7% (118) bolesnika s planocelularnim karcinomom je imalo komorbidne bolesti a

najčešće su bile kardiovaskularne (53,1%), respiratorne (15,6%) i gastrointestinalne (8,8%). Skoro svaki četvrti oboleli je imao dve ili više komorbidnih bolesti prema *CCI*, kao i prema *ACE-27* indeksu. Težak stepen komorbiditeta je bio zastupljen kod 5,6% bolesnika s planocelularnim karcinom larinksa prema *CCI* i kod 9,6% prema *ACE-27* indeksu. Bolesnici s karcinomom supraglotisa su imali značajno veći ($p < 0,01$) stepen težine komorbiditeta u odnosu na bolesnike s karcinomom glotisa. Bolesnici s karcinomom glotisa imali su značajno višu ($p < 0,05$) stopu petogodišnjeg ukupnog preživljavanja u odnosu na bolesnike s karcinomom supraglotisa. Bolesnici bez komorbiditeta i s blagim komorbiditetom, u odnosu na *ACE-27* indeks, imali su statistički značajno bolje ($p < 0,01$) petogodišnje ukupno i specifično preživljavanje za bolest u odnosu na bolesnike s umerenim i teškim komorbiditetom. Prema univarijantnoj analizi, komorbiditet je imao uticaj na prognozu maligne bolesti, bez obzira koji indeks je primenjen. Prema rezultatima multivarijantne analize, značajni nezavisni prognostički faktori petogodišnjeg ukupnog i specifičnog preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa su bili tumor-nodus-metastaza (TNM) stadijum i komorbiditet stepenovan prema *ACE-27* indeksu.

Zaključak: Naša studija je pokazala da su komorbiditet stepenovan pomoću *ACE-27* indeksa i TNM stadijum značajni prognostički faktori za petogodišnje ukupno i specifično preživljavanje kod bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa. Buduće prospektivne studije trebalo bi da uključe komorbiditet kao faktor prognoze za preživljavanje bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa, a kao instrument izbora u cilju merenja komorbiditeta predlaže se primena *ACE-27* indeksa. Štaviše, predložimo primenu TNM-komorbiditet indeksa za petogodišnje ukupno i specifično preživljavanje kod bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa.

Ključne reči: Tumori larinksa, planocelularni karcinom, komorbiditet, analiza preživljavanja.

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: otorinolaringologija

THE IMPORTANCE OF COMORBIDITY ON THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH LARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

ABSTRACT

Introduction: Comorbidities are diseases or conditions that coexist with the disease of interest. Comorbid diseases can influence the treatment of choice as well as the rate of survival. Comorbidity assessment instruments can be: general - measure the burden of comorbidity across a wide range of index conditions (the Charlson Comorbidity Index or CCI) and specific - measure the overall severity of comorbidity for a particular index disease (the Adult Comorbidity Evaluation-27 or ACE-27 index).

Objectives: To examine the importance of comorbidity in the survival of patients with squamous cell carcinoma of the larynx using CCI and ACE-27 index, to determine whether there is a difference in the frequency of comorbidity and survival in patients with squamous cell carcinoma of the supraglottis than patients with glottic cancer, and to examine the importance of general (CCI) and specific (ACE-27) index to estimate survival of patients with squamous cell carcinoma of the larynx.

Material and Methods: The study included 177 new cases of squamous cell carcinoma of the larynx (T1-T4) that were treated by surgery only or in combination with surgery and postoperative radiotherapy at the Clinic of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Clinical Centre of Serbia between 1 January 2000 and 31 December 2003. The study data were obtained from medical records, pathology reports, and tumour registry abstracts. For the statistical analysis of data the Kaplan-Meier survival analysis, the log-rank test, the Cox proportional hazards regression model, the Mann-Whitney and the Kruskal-Wallis tests were used.

Results: According to the CCI, 40.1% (71) patients with laryngeal squamous cell carcinoma had comorbid diseases. The most frequent comorbid ailments were related to the cardiovascular (40.3%), respiratory (27.8%) and gastrointestinal systems (14.4%). However when using the ACE-27 index it was found that 66.7% (118) had these same diseases. The most frequent comorbid ailments were related to the cardiovascular (53.1%),

respiratory (15.6%) and gastrointestinal systems (8.8%). Almost every fourth patient had two or more comorbid diseases according to the CCI and almost the same pattern was found for the ACE-27 index. Severe grades of comorbidity were found in 5.6% of patients with laryngeal squamous cell carcinoma by the CCI and 9.6% by the ACE-27 index. Patients with supraglottic carcinoma had a statistically significantly higher comorbidity burden ($p < 0.01$) than those with glottic carcinoma. Patients with glottic carcinoma had significantly higher rates of five-year overall survival ($p < 0.05$) compared to patients with supraglottic carcinoma. Patients with no comorbidity and mild comorbidity, compared to patients with moderate to severe comorbidity, had a significantly higher ($p < 0.01$) five-year overall and disease-specific survival. On univariate analysis, comorbidity had an impact on cancer prognosis regardless of which index was used. On multivariate analysis, the significant independent prognostic factors of a patients' five-year overall and disease-specific survival were tumour-node-metastasis (TNM) stage and the comorbidity as graded by the ACE-27 index.

Conclusion: Our study identified comorbidity, as graded by the ACE-27 index, and TNM staging as significant predictors of five-year overall and disease-specific survival in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. Future prospective studies should include comorbidity as a prognostic factor for survival of patients with laryngeal squamous cell carcinoma, the ACE-27 index appears to have an appropriate use. Furthermore we suggest the use of TNM-comorbidity index for the five-year overall survival and disease-specific survival of patients with laryngeal squamous cell carcinoma.

Key words: Laryngeal Neoplasms; Squamous Cell Carcinoma; Comorbidity; Survival Analysis

Scientific field: Medicine

Scientific discipline: Otorhinolaryngology

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	Maligni tumori larinksa	2
1.1.1.	Epidemiologija	2
1.1.2.	Etiologija	8
1.1.3.	Histopatologija	10
1.1.4.	Hirurška anatomija larinksa i vrata	10
1.1.5.	Patogeneza	16
1.1.6.	Klinička slika	17
1.1.7.	TNM klinička klasifikacija i pTNM patohistološka klasifikacija	18
1.1.8.	Dijagnoza	21
1.1.9.	Terapija	24
1.1.9.1.	Hirurgija larinksa	25
1.1.9.2.	Klasifikacija disekcija vrata	30
1.1.9.3.	Radioterapija i hemioterapija	31
1.1.9.4.	Lečenje tumora larinksa – zavisno od lokalizacije i TNM statusa	32
1.2.	Komorbidity. Indeksi komorbiditeta	34
1.2.1.	Opšti indeksi komorbiditeta	34
1.2.2.	Specifični indeksi komorbiditeta	36
2.	HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	39
3.	MATERIJAL I METODE	41
4.	REZULTATI	45
4.1.	Demografske karakteristike bolesnika s planocelulrnim karcinomom larinksa, navike, specifičnosti tumora i tip terapije	46
4.2.	Pouzdanost i korelacija dva indeksa komorbiditeta: <i>CCI</i> i <i>ACE-27</i>	49

4.3.	Distribucija komorbiditeta u odnosu na <i>CCI</i> i <i>ACE-27</i> indeks	49
4.4.	Opšte i specifične stope petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa	52
4.4.1.	Opšta i specifične stope ukupnog petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa	52
4.4.2.	Opšte i specifične stope petogodišnjeg preživljavanja samo za osobe umrle od planocelularnog karcinoma larinksa	68
4.5.	Logistička regresiona analiza	83
5.	DISKUSIJA	85
6.	ZAKLJUČAK	93
7.	LITERATURA	96
8.	PRILOG	108
8.1.	<i>Charlson Comorbidity Index</i>	109
8.2.	<i>Adult Comorbidity Evaluation-27 index</i>	110
9.	BIOGRAFIJA	112

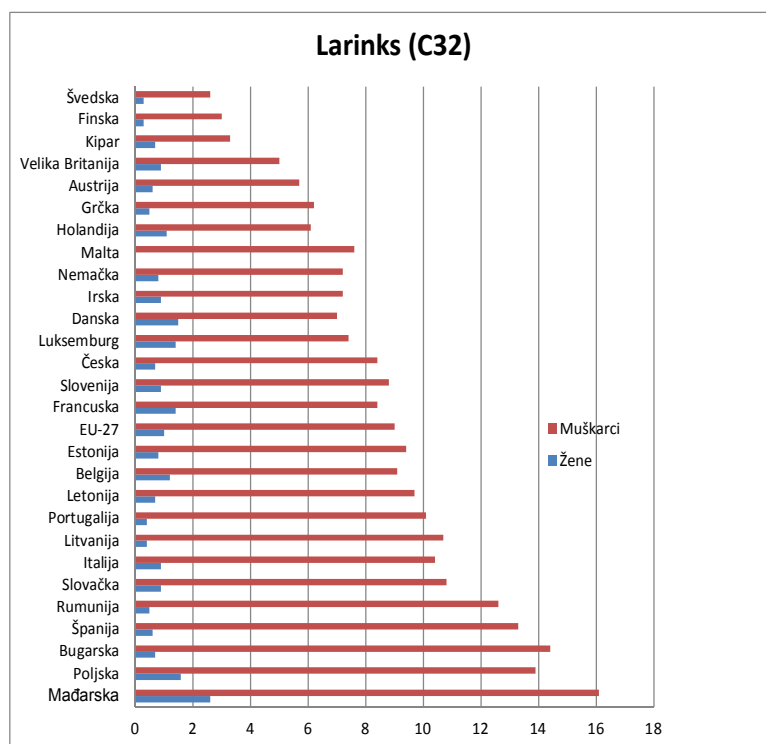
1. Uvod

1.1. MALIGNI TUMORI LARINKSA

1.1.1. Epidemiologija malignog tumora larinksa

Maligni tumori larinksa čine 1-3 posto svih malignih tumora. Od raka grkljana oboleva 8-10 puta više muškaraca nego žena i najčešće se bolest pojavljuje posle pedesete godine života.

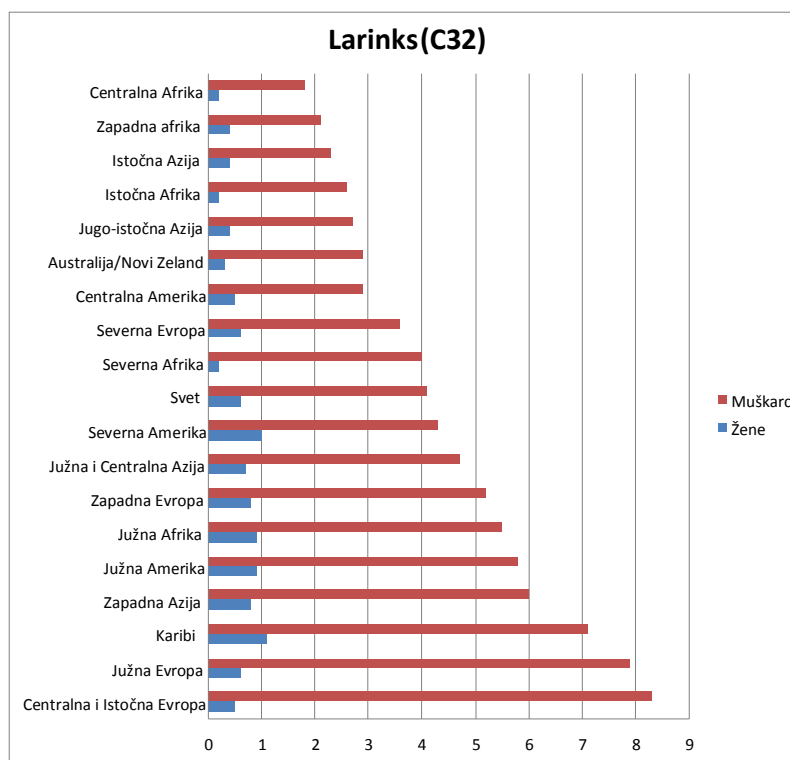
Postoje velike varijacije u stopi incidencije malignog tumora larinksa kod muškaraca i žena u 27 zemalja Evropske Unije (EU-27). U Litvaniji i Portugaliji stope incidencije za rak larinksa su 25 puta više kod muškaraca nego kod žena, dok u Velikoj Britaniji, Francuskoj i Holandiji samo šest puta [1]. Gledano globalno, u zemljama EU-27 odnos stopa incidencije raka grkljana između muškaraca i žena je 9:1 (Grafikon 1). Kod muškaraca, standardizovana stopa incidencije kreće se od 16,1 na 100.000 stanovnika u Mađarskoj do 2,6 na 100.000 stanovnika u Švedskoj. Kod žena, najviša stopa incidencije je zabeležena u Mađarskoj (2,6 na 100.000 stanovnika), a najniža na Malti (0,0 na 100.000).



Grafikon 1. Standardizovane stope incidencije prema populaciji Evrope (na 100.000 stanovnika) za rak larinksa u 27 zemalja EU [1]

Opisane varijacije u stopama incidencije raka grkljana kod muškaraca i žena, kao i između različitih zemalja EU-27, verovatno odražavaju varijacije u prevalenciji

pušenja cigareta i u nešto manjoj meri konzumiranja alkohola. Procena je da su kombinovani efekti ova dva faktora odgovorni za 89% karcinoma larinksa [2].



Grafikon 2. Standardizovane stope incidencije prema populaciji sveta (na 100.000 stanovnika) za rak larinksa u različitim regionima sveta [1]

Kao i u zemljama EU-27, tako i u različitim regionima sveta postoje velike varijacije u stopi incidencije za maligne tumore larinksa. Standardizovane stope incidencije za rak larinksa izračunate korišćenjem svetske standardne populacije, najviše su kod muškaraca u Centralnoj, Istočnoj i Južnoj Evropi, a najniže u Istočnoj Aziji, Zapadnoj i Centralnoj Africi [1]. Najveće razlike po polu su nađene u Centralnoj i Istočnoj Evropi, gde su stope incidencije 17 puta više kod muškaraca nego kod žena (Grafikon 2). U Severnoj Americi, stopa incidencije za rak larinksa je bila samo četiri puta viša kod muškaraca nego kod žena. Standardizovane stope incidencije izračunate korišćenjem svetske standardne populacije nisu uporedive sa standardizovanim stopama incidencije koje su izračunate korišćenjem evropske standardne populacije.

U Centralnoj Srbiji, 2009. godine, maligni tumor larinksa je bio na šestom mestu među vodećim uzrocima obolevanja od svih malignih tumora kod muškaraca, a na osmom mestu među vodećim uzrocima umiranja od svih malignih tumora (Tabela 1 i 2) [3].

Tabela 1. Vodeći uzroci obolevanja od svih malignih tumora kod muškaraca, Centralna Srbija, 2009. god. [3]

Primarne lokalizacije malignih tumora (10-MKB)	%
Pluća i bronh (C34)	22,7
Kolon i rektum (C18-C20)	12,1
Prostata (C61)	11,9
Mokraćna bešika (C67)	5,6
Želudac (C16)	3,8
Larinks (C32)	3,6
Usna šupljina i farinks (C00-C10)	2,4
Pankreas (C25)	2,2
Mozak (C71)	2,2
Bubreg (C64)	1,9
Druge lokalizacije (C00-C97)	31,5

Tabela 2. Vodeći uzroci umiranja od svih malignih tumora kod muškaraca, Centralna Srbija, 2009. god. [3]

Primarne lokalizacije malignih tumora (10-MKB)	%
Pluća i bronh (C34)	30,2
Kolon i rektum (C18-C20)	12,4
Prostata (C61)	8,5
Želudac (C16)	6,4
Pankreas (C25)	4,7
Jetra (C22)	3,8
Mokraćna bešika (C67)	3,7
Larinks (C32)	3,4
Mozak (C71)	3,2
Leukemije (C91-C95)	2,7
Druge lokalizacije (C00-C97)	20,9

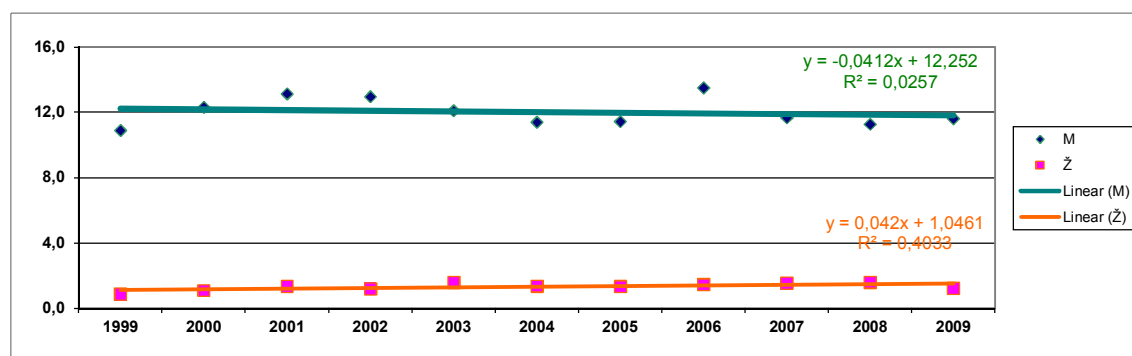
U Centralnoj Srbiji, u periodu 1999-2009. god., od malignog tumora larinksa (C32) je obolelo 6396 osoba (5718 muškaraca i 678 žena) [3-13]. U posmatranom periodu, broj novoobolelih muškaraca od raka larinksa bio je 9,9 puta veći u odnosu na žene, prosečna standardizovana stopa incidencije prema populaciji sveta za rak larinksa iznosila je 12,0 na 100.000 za muškarace i 1,2 na 100.000 za žene (Tabela 3).

Tabela 3. Nestandardizovana i standardizovana stopa incidencije raka larinksa (na 100.00 stanovnika) u odnosu na pol, Centralna Srbija, period 1999-2009. god. [3-13]

Godina	Stopa incidencije raka larinksa (na 100.000 stanovnika)								
	Nestandardizovana			Standardizovana*			Standardizovana**		
	Muš.	Žene	Ukupno	Muš.	Žene	Ukupno	Muš.	Žene	Ukupno
1999	17,3	1,4	9,4	15,2	1,2	8,2	10,9	0,9	5,9
2000	19,8	1,9	10,8	17,1	1,5	9,3	12,3	1,1	6,7
2001	21,1	2,2	11,6	13,3	1,7	7,5	13,1	1,3	7,2
2002	21,0	2,1	11,6	17,8	1,6	9,7	12,9	1,2	7,0
2003	19,8	2,6	11,2	16,9	2,0	9,4	12,1	1,6	6,8
2004	18,8	2,2	10,5	15,8	1,8	8,8	11,4	1,3	6,4
2005	18,5	2,1	10,3	15,6	1,8	8,7	11,4	1,3	6,4
2006	22,0	2,4	12,2	18,5	1,9	10,2	13,5	1,4	7,4
2007	19,5	2,8	11,2	16,2	2,1	9,2	11,6	1,5	6,6
2008	18,8	2,6	10,7	15,6	2,1	8,8	11,2	1,6	6,4
2009	19,4	2,0	10,7	16,1	1,6	8,8	11,6	1,2	6,4
Prosečna stopa***	19,6	2,2	10,9	16,2	1,8	9,0	12,0	1,3	6,6

* stopa standardizovana prema populaciji Evrope, ** stopa standardizovana prema populaciji sveta, *** prosečna stopa incidencije za period 1999-2009. god.

Jednačina lineranog trenda incidencije raka larinksa (Grafikon 3), u periodu 1999-2009. god., pokazuje povećanje trenda obolevanja kod žena ($y = 0,04x + 1,05$; $R^2 = 0,4$).



Grafikon 3. Linija trenda incidencije raka larinksa prema polu, Centralna Srbija, period 1999-2009. god.

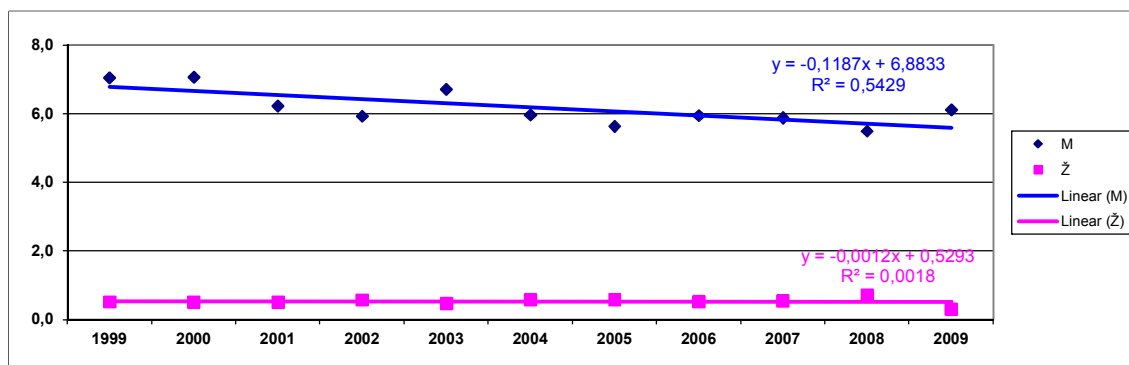
U Centralnoj Srbiji, u periodu 1999-2009. god., od malignog tumora larinksa (C32) je umrlo je 3466 osoba (3147 muškarca i 319 žena). U posmatranom periodu, prosečna standardizovana stopa mortaliteta prema populaciji sveta za rak larinksa iznosila je 6,2 na 100.000 za muškarce i 0,5 na 100.000 za žene (Tabela 4).

Tabela 4. Nestandardizovana i standardizovana stopa mortaliteta raka larinksa (na 100.000 stanovnika) u odnosu na pol, Centralna Srbija, period 1999-2009. god. [3-13]

Godina	Stopa mortaliteta od raka larinksa (na 100.000 stanovnika)								
	Nestandardizovana			Standardizovana*			Standardizovana**		
	Mušk.	Žene	Ukupno	Mušk.	Žene	Ukupno	Mušk.	Žene	Ukupno
1999	11,7	1,0	6,4	9,9	0,7	5,3	7,0	0,5	3,8
2000	11,8	1,0	6,4	10,0	0,7	5,4	7,1	0,5	3,8
2001	10,5	1,0	5,8	8,8	0,7	4,8	6,2	0,5	3,4
2002	10,1	1,1	5,6	8,5	0,8	4,6	5,9	0,6	3,2
2003	11,7	0,9	6,3	9,6	0,6	5,1	6,7	0,5	3,6
2004	10,5	1,1	5,8	8,6	0,9	4,8	6,0	0,6	3,3
2005	10,3	1,2	5,8	8,2	0,8	4,5	5,6	0,6	3,1
2006	10,4	1,1	5,8	8,5	0,7	4,6	5,9	0,5	3,2
2007	10,5	1,1	5,8	8,4	0,8	4,6	5,9	0,5	3,2
2008	10,2	1,4	5,8	8,0	1,0	4,5	5,5	0,7	3,1
2009	11,2	0,8	6,0	8,8	0,5	4,6	6,1	0,3	3,2
Prosečna stopa***	10,8	1,1	6,0	8,8	0,7	4,8	6,2	0,5	3,4

* stopa standardizovana prema populaciji Evrope, ** stopa standardizovana prema populaciji sveta, *** prosečna stopa mortaliteta za period od 1999. do 2009. god.

Jednačina lineranog trenda mortaliteta od raka larinksa (Grafikon 4), pokazuje smanjenje trenda umiranja kod muškaraca ($y = -0,12x + 6,88$; $R^2 = 0,5$).



Grafikon 4. Linija trenda mortaliteta od raka larinksa prema polu, Centralna Srbija, period 1999-2009. god.

U Centralnoj Srbiji, u periodu 1999-2009. god., najviša uzrasno-specifična stopa incidencije raka larinksa bila je u uzrasnoj grupi 60-69 godina i iznosila je u proseku 58,2 na 100.000 za muškarace i 6,0 na 100.00 za žene (Tabela 5).

Tabela 5. Nestandardizovana stopa incidencije raka larinksa (na 100.000 stanovnika) prema uzrastu i polu, Centralna Srbija, period 1999-2009. god. [3-13]

Uzrast (god.)	0-9		10-19		20-29		30-39		40-49		50-59		60-69		70+	
Pol	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž
1999	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	0,0	13,0	0,9	42,9	4,5	53,4	5,4	40,8	1,5
2000	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	1,2	0,0	12,6	0,8	47,2	3,6	64,8	4,3	47,5	5,9
2001	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	0,3	13,8	3,5	58,2	3,4	63,6	6,2	44,9	3,3
2002	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	1,4	0,3	15,4	2,2	51,1	3,4	63,6	4,8	46,0	5,7
2003	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	2,0	0,6	13,4	4,0	52,1	3,4	49,3	7,6	52,0	4,2
2004	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,2	0,9	0,3	15,1	3,0	43,9	4,6	54,2	5,6	51,8	3,4
2005	0,4	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,3	0,0	17,6	3,1	42,2	5,6	52,8	4,5	42,0	2,7
2006	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,2	1,2	0,0	18,4	2,4	47,2	5,4	68,8	7,4	51,2	3,0
2007	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	0,0	1,7	0,8	13,8	2,2	39,6	5,8	57,3	5,6	52,2	5,9
2008	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	0,6	12,0	1,7	48,1	5,2	52,4	9,2	40,3	3,7
2009	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	1,1	0,0	14,0	2,5	44,0	3,5	60,1	4,9	43,2	3,4
Prosečna stopa*	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,1	1,2	0,3	14,5	2,4	47,0	4,4	58,2	6,0	46,5	3,9

* prosečna uzrasno-specifična stopa incidencije za period od 1999. do 2009. god., M=muškarci, Ž=žene

U Centralnoj Srbiji, u periodu 1999-2009. god., najviša uzrasno-specifična stopa mortaliteta od raka larinksa bila je u uzrasnoj grupi 70 i više godina i iznosila je u proseku 37,1 na 100.000 za muškarce i 3,2 na 100.00 za žene (Tabela 6).

Tabela 6. Nestandardizovana stopa mortaliteta raka larinksa (na 100.000 stanovnika) prema uzrastu i polu, Centralna Srbija, period 1999-2009. god. [3-13]

Uzrast (god.)	0-9		10-19		20-29		30-39		40-49		50-59		60-69		70+		
	Pol	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž		
1999	God.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	7,8	0,9	20,6	1,2	40,9	2,7	36,2	3,7
2000		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2	7,1	0,7	23,4	1,6	37,4	1,6	38,4	2,9
2001		0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	4,6	0,4	20,8	1,8	32,8	2,4	35,2	3,3
2002		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,7	0,4	24,2	1,8	31,3	3,4	29,5	3,4
2003		0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	4,1	0,7	25,2	1,0	34,4	2,0	40,3	2,2
2004		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	5,3	0,0	18,2	2,2	31,8	2,2	38,0	3,2
2005		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	3,2	1,0	20,1	1,7	28,0	2,2	39,6	3,8
2006		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	5,5	0,5	19,4	1,2	31,2	2,4	34,4	4,0
2007		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	5,5	0,6	20,1	1,8	28,4	3,0	36,6	2,7
2008		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	3,6	0,3	15,6	2,4	30,2	4,6	39,0	3,4
2009		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,2	0,0	19,4	1,2	29,4	1,6	40,9	2,8
Prosečna stopa*		0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,2	0,1	5,0	0,5	20,6	1,6	32,3	2,6	37,1	3,2

* prosečna uzrasno-specifična stopa mortaliteta za period od 1999. do 2009. god., M=muškarci, Ž=žene

Prema podacima SEER programa (*Surveillance Epidemiology and End Results – Nadzor, epidemiologija i konačni rezultati*) Američkog nacionalnog Instituta za rak iz 2012. godine, u SAD u periodu od 2004-2009. god., prosečna starost u vreme dijagnoze raka larinksa iznosila je 65 godina. Približno 0,0% obolelih je bilo mlađe od 20 godina, 0,4% uzrasta 20-34 god., 2,7% uzrasta 35-44 god., 16,3% uzrasta 45-54 god., 29,8% uzrasta 55-64 god., 28,6% uzrasta 65-74 god., 17,3% uzrasta 75-84 god., i 4,8% uzrasta 85 i više godina [4]. Standardizovana stopa incidencije prema populaciji sveta u SAD iznosila je 2,6 na 100.000 stanovnika (4,4 na 100.000 za muškarce i 1,1 na 100.000 za žene) [1].

U SAD u periodu od 2004-2009. god, prosečna starost u trenutku smrti za maligni tumor larinksa iznosila je 68 godina. Približno 0,1% obolelih je umrlo pre 34 god., 1,5% uzrasta 35-44 god., 11,7% uzrasta 45-54 god., 25,4% uzrasta 55-64 god., 28,6% uzrasta 65-74 god., 23,8% uzrasta 75-84 god., i 9,0% uzrasta 85 i više godina [14]. Standardizovana stopa mortaliteta prema populaciji sveta u SAD iznosila je 0,7 na 100.000 stanovnika (1,3 na 100.000 za muškarce i 0,3 na 100.000 za žene) [1].

U Evropskoj uniji, standardizovna stopa mortaliteta kod muškaraca je opala 0,8% u periodu 1980-1989. god., 2,8% u periodu 1989-1995. god., 5,3% u periodu 1995-1998.

god. i 1,5% u periodu 1999-2001. god. (stope na 100.000 su bile 5,1 u periodu 1980-1981. god. i 3,3 u periodu 2000-2001. god.). Mortalitet od raka larinksa je bio nizak kod žena u većini evropskih zemalja, sa stabilnom stopom oko 0,3 na 100.000 u EU tokom poslednje dve decenije [15]. Trend opadanja mortaliteta od raka larinksa kod muškaraca se objašnjava smanjenjem konzumiranja alkohola i pušenja duvana.

1.1.2. Etiologija malignog tumora larinksa

Dosadašnja istraživanja govore da maligne bolesti nastaju kao rezultat interakcije genetskog faktora i faktora spoljašnje sredine.

Pušenje cigareta, konzumiranje žestokih alkoholnih pića, izloženost aerozagađenjima su činioci koji mogu da utiču na razvoj maligne bolesti larinksa [16-18].

U većem broju epidemioloških studija pokazana je jaka povezanost između pušenja i pojave prekanceroza i karcinoma larinksa. Karcinom larinksa kod nepušača je izuzetno redak, 5% ukupnog broja obolelih su nepušači [19]. Alkohol, posebno u kombinaciji s pušenjem, povećava incidenciju karcinoma larinksa naročito u supraglotisnoj regiji [2, 20]. Porast broja obolelih od karcinoma glave i vrata uslovljen je većom upotrebom alkohola. Naročito se to odnosi na karcinome orofarinksa i supraglotisa [7].

Od industrijskih zagađivača, dokazana je povezanost prašine, azbesta, formaldehida i brojnih drugih produkata u petrohemijskoj industriji s karcinomom larinksa, ali ona nije ni približno slična jačini veze između ovog malignoma i konzumiranja alkohola i pušenja cigareta [9].

Faktori koji bi mogli biti povezani s nastankom karcinoma larinksa su: humani papiloma virusi (HPV), naročito tipovi 16, 18 i 33 [21], deficitarna ishrana voćem i povrćem [22] i gastroezofagusni refluks [23].

Pojedini tipovi HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33 i 45 imaju maligni potencijal uz sadejstvo karcinogena. Maligna alteracija papilomatoze larinksa se vezuje za tipove 6 i 11, ali su kod karcinoma larinksa nađeni i tipovi 16 i 18. Prisustvo virusa je dokazano prema različitim studijama kod 16-54% obolelih od karcinoma larinksa, ali je latentna infekcija nađena i u zdravom tkivu [24]. Većina pacijenata s malignom alteracijom papiloma larinksa je primala radioterapiju [14]. Maligna konverzija se dešava i posle 10-20 godina latentnog perioda posle sprovedene radioterapije papilomatoze larinksa. Hofman i sar. [26] nalaze

prisustvo HPV u primarnom tumoru kod 63%, a u regionalnim metastazama kod 39% obolelih i to su najčešće tipovi 16 i 33.

U studiji kojom je obuhvaćeno 10.000 pacijenata s karcinomom larinksa [27] gastroezofagusni refluks je pronađen kod 55% obolelih pušača i kod 48% onih koji ne puše.

Današnje mogućnosti prevencije karcinoma larinksa ograničene su praktično na borbu protiv pušenja. Prestanak pušenja značajno smanjuje rizik od obolevanja posle šest godina i približava se riziku koji imaju nepušači tek posle petnaest godina [28].

U poslednje vreme, s razvojem molekularne biologije ističe se značaj gena u patogenezi malignog tumora larinksa [24, 29-31]. Identifikovana su četiri tipa gena bitna za ovaj proces: tumor-supresorski geni, onkogeni, faktor rasta i receptori, i geni metastaziranja. Mutacija tumor-supresorskih gena lokalizovanih na hromozomima 9p21, 3p, 17p; mutacija gena TP53 lokalizovanog na hromozomu 17 i RB1 supresorskog gena je važna u karcinogenezi. Proto-onkogeni su geni koji normalno podstiču ćelijski rast. Promene u njihovoj strukturi pretvaraju ih u onkogene koji kodiraju proteine promenjene strukture ili količine. Bitni onkogeni su CCND1 na 11q13 koji kodira protein ciklin D1 koji reguliše ćelijsku proliferaciju, RAS onkogeni koji proizvode onkoprotein p21Ras, C-Myc onkogen nađen na 8q24 hromozomskom regionu, C-erbB-2 gen. Faktore tumorske progresije predstavljaju epidermalni faktor rasta (EGF) i transformisani faktor rasta – TGF. Pojedini enzimi i proteini utiču na pojavu metastaziranja. Matriks metaloproteaze (MMP) su enzimi koji mogu da utiču na degradaciju ekstracelularnog matriksa. U ovu grupu enzima se ubrajaju: kolagenaze (MMP1), stromelizini (MMP3), membranski tipovi i želatinaze (MMP2 i 9). Od drugih metastatskih faktora važni su: proteaza (urokinaza), trombospondin, lecitini – galecitin (GAL) i vaskularni endotelijalni faktor rasta (*VEGF*).

U planocelularnom karcinomu larinksa zapažene su razne hromozomske alteracije (npr. gubitak 9p21, 11q13, 17p13, 3p itd.). Neke od tih promena povezane su s premalignim lezijama, dok se druge otkrivaju u uznapredovaloj fazi bolesti. Najčešće i najvažnije promene u karcinogenezi karcinoma larinksa obuhvataju p53, ciklin D1, p16 i *EGFR* (receptor za epidermalni faktor rasta). Prekomerna ekspresija p53 proteina, koji ima biološku ulogu u apoptozi, smatra se nezavisnim faktorom rizika za pojavu recidiva bolesti, a doprinosi i lošem odgovoru na radioterapiju.

1.1.3. Histopatologija malignog tumora larinksa

U larinksu su mnogo češći tumori epitelnog, nego mezenhimnog porekla. Više od 90% svih malignih tumora su planocelularni karcinomi. Moguće su i neke ređe forme karcinoma: verukozni, karcinosarkom (*spindle cell carcinoma*), bazaloidni skvamozni, i limfoepitelijalni [32]. Druge vrste malignih tumora larinksa su: tumori vezivnog tkiva zastupljeni sa oko jedan posto (hondrosarkom, fibrosarkom, lejomiosarkom, rabdomiosarkom, angiosarkom i dr.), sekretorni tumori (neuroendokrini i tumori malih pljuvačnih žlezda), limfoproliferativni tumori, melanomi i metastatski tumori [22]. U zavisnosti od stepena ćelijske diferencijacije planocelularni karcinomi se klasifikuju na dobro (G1), umereno (G2), slabo (G3) diferencirane i nediferencirane (G4). Stepem ćelijske diferencijacije ima značaj u kliničkom toku maligne bolesti i u planiranju terapije. Karcinomi s nižim stepenom ćelijske diferencijacije imaju veći maligni potencijal od karcinoma s višim stepenom diferencijacije.

1.1.4. Hirurška anatomija larinksa i vrata

1.1.4.1. Regije i subregije larinksa

Grkljan se nalazi u središnjem delu prednjeg predela vrata, ispod podjezične kosti, iznad dušnika, ispred ždrela, a između desnog i levog režnja tiroidne žlezde. U odnosu na kičmeni stub, grkljan se pruža između trećeg i šestog cervikalnog pršljena, na raskršću disajnog i digestivnog puta [34, 35].

Granica larinksa prema gore je gornja ivica epiglotisa, a prema dole donji rub krikoidne hrskavice. Gornji deo je smešten u prednjem delu hipofarinksa, a donji se nastavlja prvim prstenom traheje. Ukupna visina larinksa je oko 8 cm, od gornje ivice epiglotisa do gornje ivice glasnice 5 cm i od gornje ivice glasnice do donje ivice krikoida 3 cm. Donja ivica tiroidne hrskavice se nalazi 1 cm ispod prednje komisure [36].

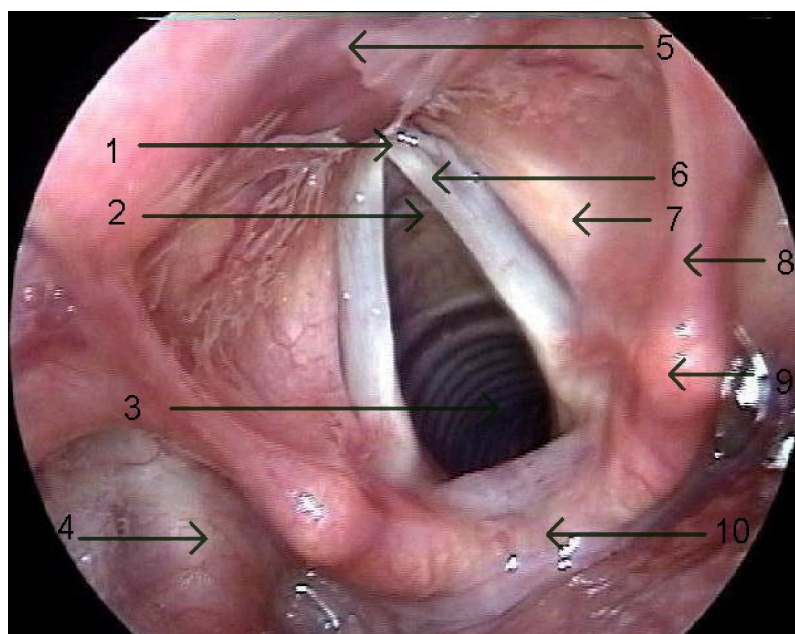
Prednja komisura je locirana na sredini linije koja spaja gornju tiroidnu incizuru i donju ivicu tiroidne hrskavice kod muškaraca, odnosno na spoju gornje trećine s donje 2/3 te linije kod žena [37]. Prednja komisura se nalazi prosečno 8,6 mm niže od tiroidne incizure kod muškaraca i 6,4 mm kod žena [38]. Gornja ivica krikoidnog luka napred je 17 mm ispod prednje komisure, 1 cm od slobodnog ruba glasnice na sredini, međutim pozadi je samo par milimetara ispod nivoa prednje komisure [39].

Larinks (grkljan) je sastavljen od: hrskavica larinksa, spojeva larinksnih hrskavica sa susednim organima i između sebe, mišića grkljana, fibroelastične opne, sluznice, krvnih sudova i nerava larinksa [34, 35, 40].

Larinks je u onkološko-anatomskom smislu podeljen na tri regije: supraglotis, glotis i subglotis. Supraglotis čine suprahoidni epiglotis, infrahoidni epiglotis, ariepiglotisni nabori (larinksna strana), aritenoidi i ventrikularni nabori [41]. Glotis čine glasnice, prednja i zadnja komisura. Prednja komisura je pripoj prednjih krajeva glasnica na angulus tiroidne hrskavice, a zadnja komisura je pripoj zadnjeg dela glasnica na aritenoidne hrskavice (Slika 1).

1.1.4.2. Prostori larinksa

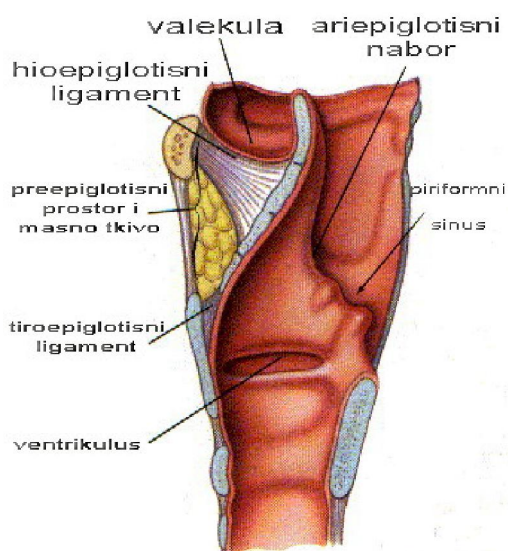
Granicu nivoa larinksa čine glasnice koje dele gornji i donji sprat larinksa embriološki. Limfotok supraglotisnog dela larinksa je potpuno odvojen od onog u subglotisu pošto glasnice nemaju svoju limfnu mrežu. Klinička granica između suprahoidnog i infrahoidnog dela epiglotisa je dno valemule. Glotis je ograničen gore zamišljenom ravni koja prolazi kroz vrh ventrikulusa, a donja granica je ravan koja prolazi 1 cm niže od vrha ventrikulusa. Subglotis počinje oko 5 mm od slobodne ivice glasnica i spušta se do donje ivice krikoidne hrskavice.



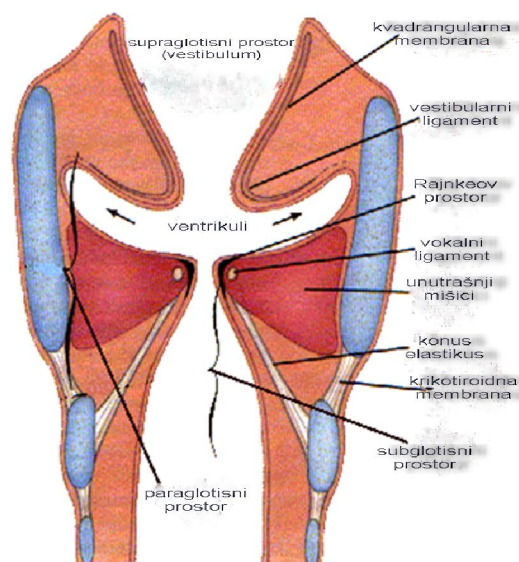
Slika 1. Laringomikroskopijska. 1. prednja komisura; 2. subglotis; 3. traheja; 4. piriformni sinus; 5. epiglotis; 6. glasnica; 7. ventrikularni nabor; 8. ariepiglotisni nabor; 9. ari-nabor; 10. interaritenoidni predeo.

Commissura anterior laryngis nije zamišljena tačka prednjeg spoja glasnica već predstavlja specifični odeljak larinksa koji pripada glotisnoj regiji, ali u onkološkom smislu ima transglotisni značaj jer se u ovaj prostor i iz njega šire tumori glasnica, M. ventrikulusa, ventrikularnog nabora, infrahioidnog epiglotisa i subglotisa [36]. U hirurškom smislu to je “nulta tačka” u kojoj se spaja šest delova larinksa [42]. Prednja komisura je mesto susretanja sve tri regije larinksa, spoj dva hemilarinksa i dva paraglotisna prostora. To je zona u larinksu koja predstavlja pripoj glasnica u unutrašnjem uglu tiroidne hrskavice naviše neposredno iznad gornje površine glasnice, nadole 5 mm ispod donje površine glasnica subglotisno, a bočno ovom predelu pripada po 2 mm svake glasnice [36]. Anatomski prednja komisura predstavlja prostor kome pripada: medijalna lamina tiroidne hrskavice, Brojleov (*Broyle*) ligament koji je s njom u vezi, vezivno tkivo između Brojleov ligamenta i elastičnog konusa i insercija vlakana vokalnog mišića [43]. Najslabiju tačku otpora tumorskom širenju predstavlja odsustvo unutrašnjeg perihondrijuma.

Preepiglotisni prostor je ograničen pozadi prednjom stranom epiglotisa, odozdo petiolusom i tiroepiglotisnim ligamentom, napred tiroidnom hrskavicom, tirohioidnom membranom (lig.) i hioidnom kosti, gore hioepiglotisnim ligamentom (Slika 2). Bočno ovaj prostor komunicira s paraglotisnim prostorom. Ispunjen je masnim tkivom i rastresitim vezivom i u ovaj prostor mogu da se šire tumori epiglotisa kroz sitne perforacije. Uklanjanje sadržaja preepiglotisnog prostora je bitan element tretmana supraglotisnih karcinoma.



Slika 2. Preepiglotisni prostor



Slika 3. Paraglotisni prostor

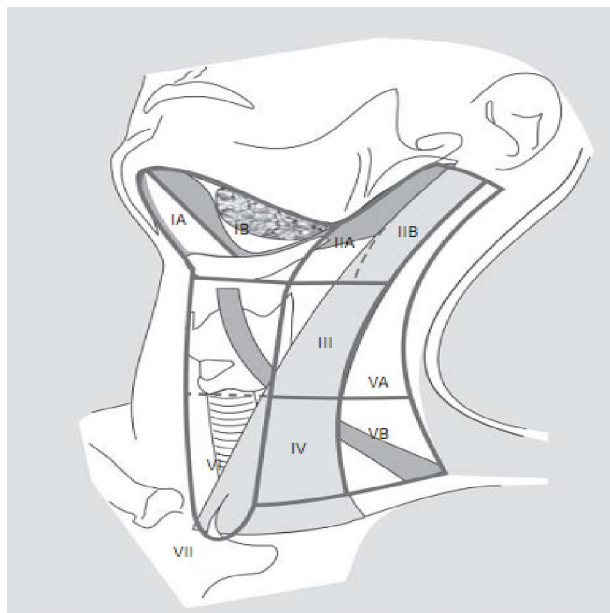
Paraglotisni prostor je ograničen napred i bočno unutrašnjim perihondrijumom tiroidne hrskavice, prema gore je ograničen kvadrangularnom membranom, a prema dole elastičnim konusom, prema pozadi komunicira s podsluznicom piriformnog sinusa (Slika 3). Na ovaj način tumor endolarinksa se može proširiti u piriformni sinus i obrnuto. Podsluznica ventrikulusa je bez fibrozne podloge i u ovom delu sužava paraglotisni prostor dajući mu oblik peščanog sata, te postoji gornji i donji paraglotisni prostor. U onkološkom smislu donji je znatno nepovoljniji u pogledu eradikacije tumorskog procesa, jer se oštrim uglom završava na mestu veze elastičnog konusa s krikoidnom hrskavicom [44]. Paraglotisni prostor se mora shvatiti kao paraglotisni i parasupraglotisni. Zbog toga tumori ventrikulusa (obično submukozno) mogu postati transglotisni. Desni i levi paraglotisni prostor komuniciraju napred odmah ispod prednje komisure, koja je i sama *locus resistentiae minoris*.

Krikoidni prostor se nalazi medijalno od krikoidne hrskavice i ispunjen je vezivom. Kod suprakrikoidnih laringektomija potrebno ga je odstraniti zajedno s unutrašnjim perihondrijumom zbog moguće mikroinvazije [44].

Rajnkeov (*Reinke*) prostor predstavlja površni sloj lamine proprije u predelu slobodne ivice glasnice. Uglavnom je sastavljen od rastresite amorfne supstance i malo elastičnih vlakana. Razdvojen je u prednjoj komisuri gustim vezivnim tkivom, duž vokalnog nastavka aritenoidne hrskavice i ispod slobodne ivice glasnice. Gornja granica Rajnkeovog prostora nije jasno određena, ali je obično u nivou poda ventrikulusa ili donje površine ventrikularnog nabora.

1.1.4.3. Nivoi i podnivoi vrata. Limfni nodusi vrata (grupe)

Vratni limfni nodusi nalaze se raspoređeni u nekoliko grupa: površinski vratni, prednji vratni, submentalni, submandibularni, duboki vratni, retrofaringealni, gornji, srednji i donji jugularni limfni čvorovi, čvorovi uz *n. accesorius* i transverzalnu cervikalnu arteriju [33]. Limfni čvorovi vrata su grupisani u VII nivou (regija) i podnivoa (podregija) vrata (Slika 4, Tabela 7 i 8) [41].



Slika 4. Shema nivoa vrata

Nivo I - submentalna i submandibularna grupa limfnih nodusa;
 nivo II - gornja jugularna grupa;
 nivo III - srednja jugularna grupa;
 nivo IV - donja jugularna grupa;
 nivo V - grupa zadnjeg trougla;
 nivo VI - grupa prednjeg odeljka vrata;
 nivo VII - gornja medijastinalna grupa

Tabela 7. Anatomske strukture definišu granice nivoa i podnivoa vrata [41]

Granice Nivo	Gornja	Donja	Prednja (medijlna)	Zadnja (lateralna)
IA	Simfiza mandibule	Telo hioida	Prednji trbuh kontralateralnog m. digastrikusa	Prednji trbuh ispsilateralnog m. digastrikusa
IB	Telo mandibule	Zadnji trbuh m. digastrikusa	Prednji trbuh m. digastrikusa	Stilohioidni mišić
IIA	Baza lobanje	Horizontalna ravan određena donjom ivicom hioida	Stilohioidni mišić	Vertikalna ravan koju određuje <i>n. accessorius</i>
IIB	Baza lobanje	Horizontalna ravan određena donjom stranom tela hioida	Vertikalna ravan koju određuje <i>n. accessorius</i>	Laeralna ivica m. sternokleidomastoideusa
III	Horizontalna ravan određena donjom stranom tela hioida	Horizontalna ravan određena donjom ivicom krikoida	Lateralna ivica m. sternohioideusa	Lateralna ivica m. sternokleidomastoideusa ili senzorne grane cervikalnog pleksusa
IV	Horizontalna ravan određena donjom ivicom krikoida	Klavikula	Lateralna ivica m. sternohioideusa	Lateralna ivica m. sternokleidomastoideusa ili senzorne grane cervikalnog pleksusa
VA	Vrh koji grade m. trapezijus i m. sternokleidomastoideus	Horizontalna ravan određena donjom ivicom krikoida	Zadnja ivica m. sternokleidomastoideusa ili senzorne grane cervikalnog pleksusa	Prednja ivica m. trapezijusa
VB	Horizontalna ravan određena donjom ivicom krikoida	Klavikula	Zadnja ivica m. sternokleidomastoideusa	Prednja ivica m. trapezijusa
VI	Hioidna kost	Suprasternalni urez	Zajednička karotidna arterija	Zajednička karotidna arterija
VII	Suprasternalni urez	Arterija anonima	Sternum	Traheja, jednjak i prevvertebralna fascija

Tabela 8. Grupe limfnih nodusa vrata su svrstane unutar sedam nivoa i podnivoa [41]

Grupa limfnih nodusa	Opis
Submentalna (podnivo IA)	Limfni nodusi unutar granica trougla koga čine prednji trbuh digastričnog mišića i hioidna kost. Ovi nodusi su s najvećim rizikom za skrivene metastaze koje potiču od malignih tumora poda usta, prednje 2/3 jezika i donje usne.
Submandibularna (podnivo IB)	Limfni nodusi unutar granica koje čine prednji i zadnji trbuh digastričnog mišića, stilohioidni mišić i telo mandibule. Uključuje preglandularne i postglandularne noduse i prevaskularne i postvaskularne noduse. Submandibularna žlezda je uključena u preparat kada se limfni nodusi unutar trougla uklanjaju. Ovi nodusi su s najvećim rizikom za skrivene metastaze malignih tumora koji potiču iz usne duplje, prednje šupljine nosa, kože i mekog tkiva sredine lica i submandibularne žlezde.
Gornja jugularna (uključuje podnivo IIA i IIB)	Limfni nodusi lokalizovani oko gornje trećine unutrašnje jugularne vene i <i>n. accessorius</i> , raspoređeni su od baze lobanje (iznad) do nivoa donje ivice hioidne kosti (dole). Prednja (medijalna) granica je stilohioidni mišić (radiološki je u korelaciji s vertikalnom ravni određene zadnjom stranom submandibularne žlezde), a zadnja (lateralna) je zadnja ivica m. sternokleidomastoidea. Nodusi podnivoa IIA su lokalizovani napred (medijalno) u odnosu na vertikalnu ravan koju određuje <i>n. accessorius</i> . Podnivo IIB nodusa je lokalizovan posteriorno i lateralno do vertikalne ravni koju određuje <i>n. accessorius</i> . (Radiološki je u korelaciji s lateralnom ivicom unutrašnje jugularne vene na kontrastnom CT-u). Gornji jugularni nodusi su s najvećim rizikom za skrivene metastaze malignih tumora koje potiču od usne duplje, šupljine nosa, nazofarinksa, orofarinksa, hipofarinksa, larinksa i parotidne žlezde.
Srednja jugularna (nivo III)	Limfni nodusi lokalizovani oko srednje trećine unutrašnje jugularne vene, koji se nalaze od donje ivice hioidne kosti (iznad) do donje ivice krikoidne hrskavice (ispod). Prednja (medijalna) granica je lateralna ivica m. sternohioidea, a zadnja (lateralna) je zadnja ivica m. sternokleidomastoidea. Ovi nodusi su s najvećim rizikom za skrivene metastaze malignih tumora koji potiču iz usne duplje, nazofarinksa, orofarinksa, hipofarinksa i larinksa.
Donja jugularna (nivo IV)	Limfni nodusi lokalizovani oko donje trećine unutrašnje jugularne vene, koji se nalaze od donje ivice krikoidne hrskavice (iznad) do klavikule (ispod). Prednja (medijalna) granica je lateralna ivica m. sternohioidea, a zadnja (lateralna) granica je zadnja ivica m. sternokleidomastoidea. Ovi nodusi se s najvećim rizikom za skrivene metastaze malignih tumora koje potiču od hipofarinksa, tiroideje, vratnog jednjaka i larinksa.
Grupa zadnjeg trougla (uključuje podnivo VA i VB)	Ova grupa je sastavljena predominantno od limfnih nodusa lokalizovanih duž donje polovine <i>n. accessorius</i> i tranverzalne cervikalne arterije. Supraklavikularni nodusi su takođe uključeni u grupu zadnjeg trougla. Gornja granica je vrh koji formiraju konvergencijom m. sternokleidomastoidea i m. trapezijus; donja granica je klavikula; prednja (medijalna) granica je zadnja ivica m. sternokleidomastoidea, a zadnja (lateralna) granica je prednja ivica m. trapezijusa. Stoga, podnivo VA uključuje <i>n. accessorius</i> , a podnivo VB noduse duž transverznih vratnih sudova i supraklavikularne noduse, s izuzetkom virhovljevog (<i>Virchow</i>) nodusa, koji je lokalizovan u IV nivou. Nodusi zadnjeg trougla su s najvećim rizikom za skrivene metastaze malignih tumora koje potiču od nazofarinksa, orofarinksa, struktura kože zadnje strane glave i vrata.
Grupa prednjeg odeljka (nivo VI)	Ovu grupu obuhvata pretrahealne i paratrahealne noduse, prekrikoidni (delfijski) nodus i peritiroidne noduse uključujući limfne noduse duž rekurentnih laringealnih nerava. Ovi nodusi su s najvećim rizikom za skrivene metastaze malignih tumora koji potiču od tiroidne žlezde, larinksa (glotis i subglotis), vrha piriformnog sinusa i vratnog jednjaka.
Gornja medijastinalna grupa (nivo VII)	Limfni noudi u ovoj grupi uključuju pretrahealne, paratrahealne i ezofagealne limfne noduse, koji se nalaze od nivoa suprasternalnog ureza (kranijalno) do arterije anonime (kaudalno). Ovi nodusi su s najvećim rizikom da budu zahvaćeni od malignih tumora tiroideje i jednjaka.

1.1.5. Patogeneza malignog tumora larinksa

Tumori larinksa se javljaju u tri morfološka oblika: vegetantni, infiltrativni i ulcerozni. Vegetantni tumori rastu na sluznici, infiltrativni se šire u podsluznici, a pošto ćelijsku proliferaciju ne prati i vaskularizacija dolazi do nekroze ćelija s pojavom ulceracija. Zahvataju sva tri nivoa larinksa, s tim da je u našoj sredini glotisna lokalizacija najučestalija, supraglotisna nešto manje i najmanje subglotisna sa oko 5%. Invazivni karcinom se može razviti iz epitelne displazije, posebno iz karcinoma in situ. Više od 90% karcinoma larinksa je planocelularni karcinom različitog stepena diferenciranosti. Karcinom larinksa infiltruje lokalnu mukozu, a putem limfnih sudova se širi u regionalne limfne čvorove vrata.

Karcinom supraglotisa (C32.1) je primarni tumor u oko 35-40% svih karcinoma larinksa. Najčešća lokalizacija je centralni deo infrahioidnog epiglotisa. Karcinom supraglotisa zahvata preepiglotisni prostor kod polovine obolelih, širi se paraglotisnim prostorom i zahvata tiroidnu hrskavicu. Kod oko 5% bolesnika zahvata glasnicu. Karcinom supraglotisa se može proširiti na valemulu i bazu jezika, ređe na aritenoidnu hrskavicu. Učestalost regionalnih metastaza karcinoma supraglotisa iznosi 25-50%, a kod 20% bolesnika metastaze su obostrane [33].

Karcinom glotisa (C32.0) je pretežno zastupljen u SAD (60-65%), Kanadi, Engleskoj i Švedskoj, dok je karcinom supraglotisa pretežno zastupljen u području nekadašnje Jugoslavije, Francuske, Italije, Španije, Holandije i Finske dovodeći to u vezu s konzumiranjem alkohola. U Japanu je jednaka zastupljenost glotisnih u odnosu na supraglotisne karcinome. Karcinom glotisa nastaje na jednoj ili obe glasnice, može se širiti napred ka prednjoj komisuri (*Reinkeov* prostor) i pozadi sa zahvatanjem aritenoidne hrskavice i sluznice piriformnog sinusa. Paraglotisni prostor je zahvaćen širenjem tumora kroz konus elastikus i kvadrangularnu membranu. Kod polovine transglotisnih tumora infiltrisan je istostrani režanj tiroideje. Regionalne metastaze se pojavljuju u oko 10% tumora [33].

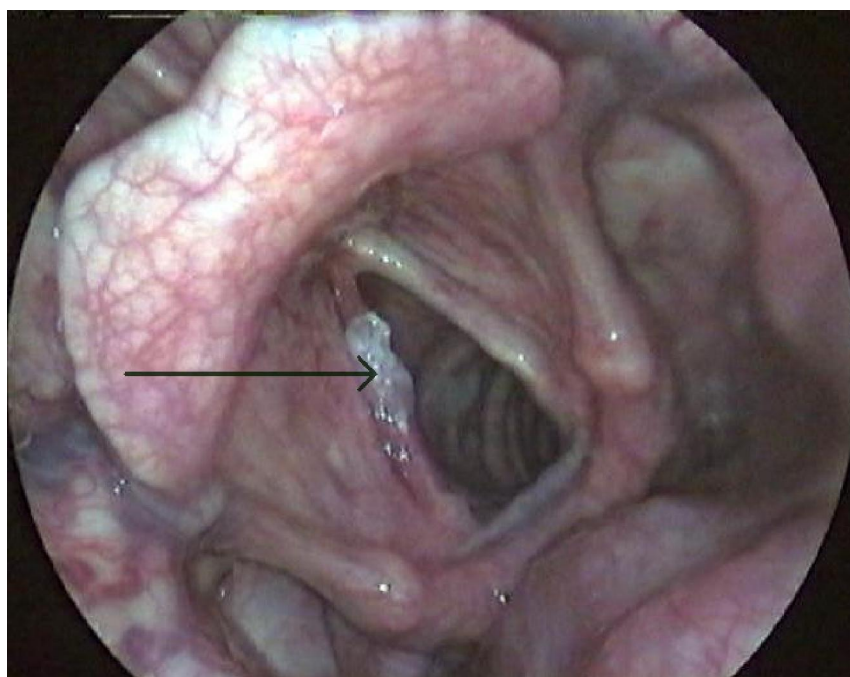
Karcinom subglotisa (C32.2) u SAD se javlja retko, tj. u 1-5% slučajeva [45]. Subglotisni karcinom se javlja kao tumor koji primarno raste u subglotisnom prostoru ili na donjem rubu glasnice sa širenjem u subglotisni prostor. Po pravilu su unilateralni i ulcerozni. Regionalne metastaze se pojavljuju u oko 30% tumora [33].

1.1.6. Klinička slika planocelularnog karcinoma larinksa

Klinička slika karcinoma larinksa zavisi u najvećoj meri od lokalizacije i proširenosti bolesti.

Supraglotisni karcinomi mogu da daju simptome otežanog i bolnog gutanja, u početku čvrste a kasnije i tečne hrane, neodređenih tegoba (grebanja, pečenja ili žarenja), izmenjenog glasa, kašlja, krvavog ispljuvka, uvećanog nodusa na vratu, a u odmakloj fazi otežanog disanja i stridora. Simptomi uznapredovalog supraglotisnog karcinoma, pored navedenih, mogu da budu potpuna nemogućnost disanja i gutanja, *foetor ex ore*, kaheksija i krvavljenje [46].

Za karcinome glotisa je tipična pojava promuklosti, koja je hronična i progredijentna (Slika 5). Može da se javi i kašalj, krvav ispljuvak, otežano disanje i stridor. Svaka promuklost koja traje duže od 2-3 nedelje zahteva pregled otorinolaringologa [47].



Slika 5. Karcinom glasnice

Karcinomi subglotisa ne daju rane simptome. Kada se prošire na glotis daju promuklost i druge simptome karakteristične za glotisne karcinome. Ukoliko se ne šire na glotis, u odmaklom stadijumu, daju simptome otežanog disanja i stridora [48]. Moguća je pojava uvećanih nodusa na vratu.

1.1.7. TNM klinička klasifikacija i pTNM patohistološka klasifikacija

Klinička klasifikacija (pre-terapijska klinička klasifikacija), označena kao TNM (ili cTNM) se zasniva na podacima dobijenim pre lečenja. Ovi podaci proizilaze iz kliničkog pregleda, endoskopije, biopsije, hirurške eksploracije i ostalih relevantnih pregleda. Široko je prihvaćena klasifikacija karcinoma larinksa po TNM sistemu [41]. Ona se primenjuje kod novootkrivenih, histološki verifikovanih karcinoma. Jednom utvrđena klasifikacija ne može se naknadno menjati. Naziv sistema je nastao od početnih slova reči: tumor, nodus, metastaza. Kategorija T označava primarni tumor, N se odnosi na regionalnu metastazu, a M opisuje udaljenu metastazu. Dodavanjem numeričkih obeležja (0–4) određuje se stepen lokalne, regionalne i udaljene proširenosti tumora. Karcinom koji se nije proširio kroz bazalnu membranu opisuje se - Tis (carcinoma in situ). Ukoliko, iz bilo kog razloga, nije moguće utvrditi proširenost tumora primenjuje se oznaka – x. Karcinomi larinksa su podeljeni u 4 stadijuma, koji sadrže različite kombinacije T, N i M kategorija. Uopšteno govoreći, niži numerički stepeni (1–2) govore o početnim stadijumima bolesti, a viši stepeni (3–4) o odmaklim stadijumima bolesti. To ima značaja u planiranju terapije i prognozi bolesti.

Patološka klasifikacija (post-hirurška histopatološka klasifikacija), označena kao pTNM je bazirana na podacima dobijenim pre lečenja koji su dopunjeni podacima dobijenim tokom hirurške operacije i histopatološkim pregledom. Histopatološka ocena primarnog tumora (pT), nalaže resekciju primarnog tumora ili adekvatnu biopsiju, u cilju utvrđivanja najviše pT kategorije. Patološka ocena regionalnih limfnih čvorova (pN), nalaže adekvatno uklanjanje limfnih čvorova radi potvrde odsustva metastatskih promena u regionalnim limfnim čvorovima (pN0) i u cilju utvrđivanja najviše pN kategorije. Histološki pregled kod funkcionalnog disekata vrata treba da uključi šest ili više limfnih čvorova. Histološki pregled kod modifikovanog ili radikalnog disekata vrata treba da uključi deset ili više limfnih čvorova. Ako su limfni čvorovi negativni, ili je broj pregledanih limfnih čvorova manji od preporučenog klasifikuju se kao pN0. Kada je veličina kriterijum za pN klasifikaciju meri se veličina metastaze, a ne ceo limfni čvor. Patološka ocena udaljenih metastaza (pM) nalaže mikroskopsko ispitivanje.

Primarni tumor (T)

TX Primarni tumor se ne može odrediti

T0 Nema znakova primarnog tumora

Tis Karcinom in situ

Supraglotis

T1 Tumor ograničen na jednu podregiju supraglotisa s normalnom pokretljivošću glasnice

T2 Tumor zahvata sluznicu više od jedne susedne podregije supraglotisa ili glotisa, ili regije izvan supraglotisa (npr. sluznica baze jezika, valekula, medijalni zid piriformnog sinusa) bez fiksacije larinksa

T3 Tumor ograničen na larinks s fiksacijom glasnice i/ili zahvata i neku od sledećih struktura: postkrikoidna regija, preepiglotisni prostor, paraglotisni prostor i/ili unutrašnji korteks tiroidne hrskavice

T4a Umereno uznapredovala lokalna bolest. Tumor se širi kroz tiroidnu hrskavicu i/ili zahvata tkiva izvan larinksa (npr. traheja, meka tkiva vrata uključujući duboke spoljne mišiće jezika, infrahioidni mišići, tiroidna žlezda ili ezofagus).

T4b Veoma uznapredovala lokalna bolest. Tumor zahvata prevertebralni prostor, obuhvata arteriju karotis ili medijastinalne strukture.

Glottis

T1 Tumor ograničen na glasnicu/e (može zahvatiti prednju ili zadnju komisuru) koja je normalno pokretna

T1a Tumor ograničen na jednu glasnicu

T1b Tumor zahvata obe glasnice

T2 Tumor se širi na supraglotis i/ili subglottis i/ili je pokretljivost glasnice smanjena

T3 Tumor ograničen na larinks s fiksacijom glasnice i/ili zahvata paraglotisni prostor i/ili unutrašnji korteks tiroidne hrskavice

T4a Umereno uznapredovala lokalna bolest. Tumor prodire kroz spoljašnji korteks tiroidne hrskavice i/ili zahvata tkiva izvan larinksa (npr. traheja, meka tkiva vrata uključujući duboke spoljašnje mišiće jezika, infrahioidne mišiće, tiroidna žlezda ili jednjak).

T4b Veoma uznapredovala lokalna bolest. Tumor zahvata prevertebralni prostor, obuhvata karotidnu arteriju ili medijastinalne strukture.

Subglotis

T1 Tumor ograničen na subglotis

T2 Tumor se širi na glasnicu/e koja je normalno ili smanjeno pokretna

T3 Tumor ograničen na larinks s fiksacijom glasnice

T4a Umereno uznapredovala lokalna bolest. Tumor prodire kroz krikoidnu ili tiroidnu hrskavicu i/ili zahvata tkiva izvan larinksa (npr. traheja, meka tkiva vrata uključujući duboke mišiće jezika, infrahioidni mišići, tiroidna žlezda ili ezofagus)

T4b Veoma uznapredovala lokalna bolest. Tumor zahvata prevertebralni prostor, obuhvata karotidnu arteriju ili medijastinalne strukture

*Regionalni limfni nodusi (N)**

NX Regionalni limfni nodusi se ne mogu odrediti

N0 Nema metastaza u regionalnim limfnim nodusima

N1 Metastaza u jednom ipsilateralnom limfnom nodusu, 3cm ili manja u najvećoj dimenziji

N2 Metastaza u jednom ipsilateralnom limfnom nodusu, veća od 3 cm a manja od 6 cm u najvećoj dimenziji; ili metastaze u brojnim ipsilateralnim limfnim nodusima, nijedna veća od 6 cm u najvećoj dimenziji; ili metastaza u bilateralnim ili kontralateralnim limfnim nodusima, manja od 6 cm u najvećem dijametru

N2a Metastaza u jednom ipsilateralnom limfnom nodusu, veća od 3 cm ali ne veća od 6 cm u najvećoj dimenziji

N2b Metastaze u brojnim ipsilateralnim limfnim nodusima, nijedna veća od 6 cm u najvećoj dimenziji

N2c Metastaze u bilateralnim ili kontralateralnim limfnim nodusima, nijedna veća od 6 cm u najvećoj dimenziji

N3 Metastaza u limfnim nodusu, veća od 6 cm u najvećoj dimenziji

* Metastaze u nivou VII se smatraju metastazama u regionalnim limfnim nodusima

Udaljene metastaze (M)

M0 Nema udaljenih metastaza

M1 Udaljene metastaze postoje

Klinički (anatomski) stadijum/prognostičke grupe

Stadijum 0	Tis	N0	M0
Stadijum I	T1	N0	M0
Stadijum II	T2	N0	M0
Stadijum III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stadijum IVA	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
Stadijum IVB	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	bilo koji N	M0
Stadijum IVC	bilo koji T	N3	M0
	bilo koji T	bilo koji N	M1

1.1.8. Dijagnoza malignog tumora larinksa

Dijagnostika malignog tumora larinksa počiva na anamnezi, kliničkom otorinolaringološkom pregledu, endoskopskim pregledima, radiografskim, ultrazvučnim i patohistološkim nalazima, laboratorijskim pregledima krvi i urina i nalazu interniste.

Pri uzimanju anamneze, pored promuklosti, koja je tipična za glotisne i uznapredovale forme supraglotisnih i subglotisnih karcinoma, treba obratiti pažnju na teškoće pri gutanju, kašalj, hemoptizije i parestezije u grlu.

Bolesnici s početnim formama karcinoma larinksa odaju utisak lakih bolesnika. Kod uznapredovalih formi karcinoma larinksa, koji su infiltrovali prelarinksnu muskulaturu i kožu, inspekcijom zapažamo zadebljanje prednje strane vrata ili infiltrativno-ulceroznu promenu na koži. Može da se zapazi uvećani limfni čvor na vratu.

Indirektnom laringoskopijom je moguće utvrditi lokalnu mukoznu proširenost tumora. Pored endolarinksa, ovom metodom se pregledaju i baza jezika, valemule i hipofarinks. Smanjena pokretljivost ili nepokretnost glasnica, epiglotisa ili ventrikularnih nabora je posledica submukozne infiltracije tumorom [49]. Pojedine zone larinksa su često teško pristupačne ovom vidu pregleda kao što su: prednja komisura, Morgagnijev (*Morgagni*) ventrikulus, dno piriformnog sinusa i subglotisna regija.

Kod bolesnika s karcinomima larinksa neophodno je palpirati larinks, bazu jezika i vrat. Ovom metodom se može ustanoviti širenje tumora u preepiglotisni i postkrikoidni prostor, submukozna infiltracija baze jezika i postojanje palpabilnih metastaza na vratu.

Kod svih bolesnika s karcinomima larinksa neophodno je sprovesti laboratorijska ispitivanja krvi i urina. Pojedini hematološki i metabolički poremećaji zahtevaju odlaganje operacije ili su kontraindikacija za hiruršku intervenciju u opštoj anesteziji.

Radiografija pluća i ultrazvuk abdomena utvrđuje proširenost osnovne bolesti – postojanje udaljenih metastaza. Osim toga, ima značaja u proceni stanja srca i pluća.

U proceni opšte sposobnosti bolesnika za operaciju u opštoj anesteziji presudan je internistički pregled. Ako se planira rekonstrukcijska operacija larinksa, u pojedinačnim slučajevima su neophodna i dopunska ispitivanja respiracijske funkcije.

Endoskopska ispitivanja obuhvataju fleksibilnu nazofaringolaringoskopiju, endovideostroboskopiju, laringomikroskopiju i ezofagoskopiju.

Fleksibilna laringoskopija fiberoptičkim nazofaringolaringoskopom omogućava detaljan uvid u pokretljivost larinksa i njegove strukture. Prednost je što može da se radi u lokalnoj anesteziji, u ambulatnim uslovima i pacijenti je vrlo dobro podnose.

Endovideostroboskopija ima značaj u detekciji početnog karcinoma u odnosu na premaligne lezije, može da ukaže na širenje tumora izvan rajnkeovog (*Reinke*) prostora, ali ne i na stepen invazije dubljih struktura. Izostanak vibracije jednog dela glasnice nastaje ako je malignom promenom zahvaćeno manje od 1/3 glasnice [50]. Ako su malignom lezijom zahvaćene prednje 2/3 glasnice mukozni talas potpuno izostaje na zahvaćenoj glasnici, ali je smanjen i na nezahvaćenoj glasnici uz skraćenu amplitudu.

Laringomikroskopija (LMS) je pregled larinksa pod operacijskim mikroskopom. Izvodi se u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Laringomikroskopija je najpouzdanija metoda za utvrđivanje lokalne proširenosti tumora. Kod infiltrativnih tumora s edemima, granice su manje jasne i nije ih uvek lako odrediti. LMS je najsigurnija metoda za uzimanje isečka tumora za histološki pregled. Ova metoda pruža informacije o horizontalnoj proširenosti tumora i delom o vertikalnoj proširenosti. Za potpunije određivanje lokalne proširenosti

tumora (submukozna infiltracija, širenje u preepiglotisni i paraglotisni prostor, invazija tiroidne hrskavice), potrebno je primeniti i druge dijagnostičke metode.

Autofluorescentna dijagnostika patoloških promena larinksa se koristi za ranu, preciznu i minimalno invazivnu dijagnostiku. Endoskopska detekcija indukovane fluorescencije bazira se na sposobnosti normalnog, odnosno premalignog i malignog tkiva da pod određenim uslovima fluoresciraju. U normalnim ćelijama fluorescencija se zasniva na sposobnosti oksidisanog flavin-mononukleotida (FMN), koenzima u ciklusu glikolize, da emituje zelenu fluorescenciju talasne dužine 535 nm kada je izložen plavoj svetlosti talasne dužine 440 nm. Neoplastične ćelije imaju značajno smanjenu koncentraciju FMN i ne emituju zelenu fluorescenciju. Fluorescencija se detektuje osetljivim kamerama s pojačivačima svetlosnih signala, te se na taj način dobija pseudokolor endoskopska slika, na osnovu čega se mogu proceniti biološke karakteristike posmatranog tkiva. Fluorescentna svetlost se može analizirati spektrometrom radi kvantifikacije signala koje emituje određeno tkivo. Prema njihovim fluorescentnim karakteristikama se mogu formirati odgovarajući algoritmi za diferenciranje vrste tkiva [51, 52]. Potpuni izostanak autofluorescentnog signala se javlja kod: prekancerskih promena (atipične hiperplazije), malignih tumora larinksa, svih promena koje se karakterišu većim sadržajem krvi (izražena hiperemija usled akutnih i hroničnih zapaljenja sluznice, hematomi, hemangiomi, papilomi, teleangiektatični polipi, pojačana vaskularizacija, sama krv koja pokriva površinu sluznice).

Ezofagoskopija je od značaja u proceni postkrikoidnog širenja karcinoma larinksa.

Radiografska ispitivanja pomažu u utvrđivanju submukozne proširenosti tumora, infiltraciji preepiglotisnog i paraglotisnog prostora, invaziji tiroidne hrskavice ili širenju tumora u prednju komisuru i subglotis. Kompjuterizovana tomografija i nuklearna magnetna rezonancija su danas najpreciznije radiološke metode i sa laringomikroskopijom predstavljaju idealnu dijagnostičku metodu.

Kompjuterizovana tomografija (CT) ne daje dovoljno podataka o sasvim malim lezijama, kao i o površinskoj proširenosti velikih tumorskih lezija. Može biti veoma korisna u proceni proširenosti tumora u subglotis i u krikoaritenoidnu regiju. Trodimenzionalna CT dijagnostika pruža još veće mogućnosti.

Nuklearna magnetna rezonancija (NMR) može ukazati na ranu zahvaćenost hrskavice i prednje komisure, a koronarni preseki na submukozno i transglotisno širenje tumora.

Pozitron emisiona tomografija (PET) vizualizuje i kvantifikuje metaboličke aktivnosti malignog tkiva za razliku od CT i NMR koje diferenciraju strukturne promene malignog tkiva u odnosu na zdravo. Ukoliko maligno tkivo nije strukturno izmenjeno ili uvećano, CT i NMR ga ne mogu detektovati. Tumorsko tkivo pokazuje povećan utrošak glukoze u odnosu na zdravo usled pojačanih procesa glikolize. Tokom PET najčešće se primenjuje radiofarmaceutik 2-(18F)-fluoro-2-deoksi-D-glukoza (FDG). Zbog pojačanog utroška glukoze tokom aktivnosti vokalnih mišića, PET larinksa se izvodi bez vokalizacije [53]. Metoda je pogodna u detekciji ekstrakranijalnih tumora i sekundarnih depozita. U poređenju sa zapreminom resekata, PET preciznije od drugih metoda procenjuje zapreminu tumorskog tkiva [54]. Kombinacija PET i CT može doprineti dijagnostici okultnog maligniteta [55].

Definitivna dijagnoza se utvrđuje histološkim pregledom biopsijskog materijala. Histološki pregled utvrđuje histološki tip karcinoma, njegovu histološku malignost – stepen ćelijske diferenciranosti i imuni ćelijski odgovor. Biopsiju je najbolje uzeti u laringomikroskopiji. Probnom ekscizijom se „uznemiruje” tumorsko tkivo, otvaraju krvni sudovi i ubrzava rast tumora, pa treba nastojati da prva biopsija da tačan odgovor. Zbog ovoga biopsiju treba uzimati u ustanovi gde se sprovodi lečenje bolesnika, jer se pri uzimanju biopsije upoznajemo s lokalizacijom i proširenošću lezije, što može da bude izmenjeno nakon uzimanja biopsije.

Citodijagnostika karcinoma larinksa nema veći značaj. Zbog visokog procenta lažno negativnih rezultata kod karcinoma, citodijagnostika se mora shvatiti kao insuficijentna u odnosu na histološku dijagnozu.

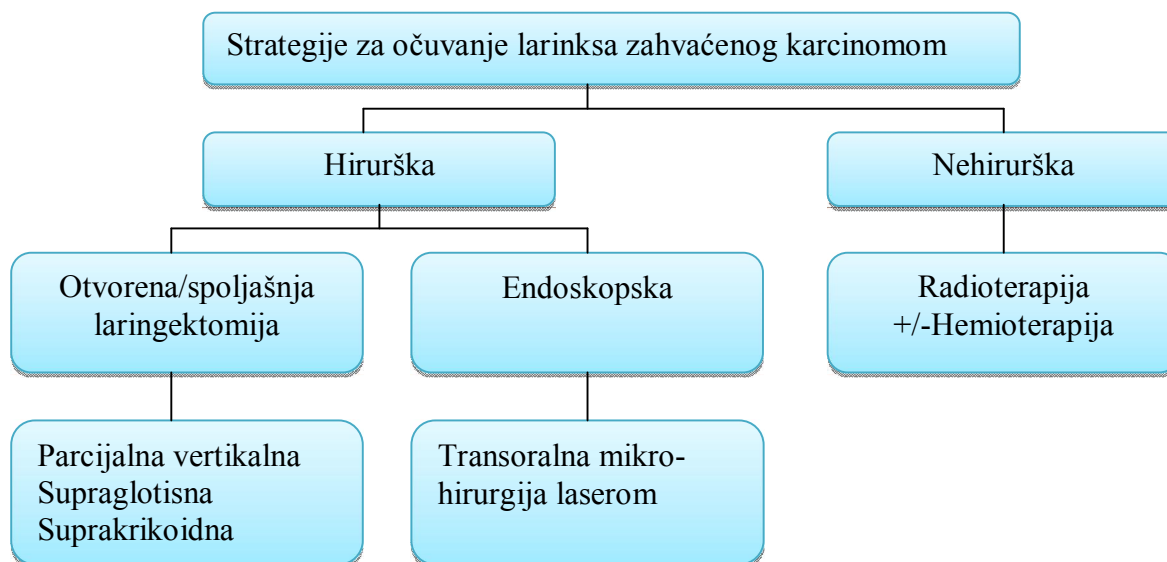
Regionalne metastaze se dijagnostikuju palpacijom, ultrazvukom, kompjuterizovanom tomografijom i nuklearnom magnetnom rezonancijom vrata.

1.1.9. Terapija malignog tunora larinksa

Izbor terapijske metode zavisi od histološkog tipa malignog tumora, stepena histološke malignosti, loko-regionalne i udaljene proširenosti tumora, opšteg stanja bolesnika, socijalnih uslova u kojima živi i motivisanosti bolesnika da prihvati predloženi vid lečenja. Odluka o lečenju se donosi za svakog bolesnika individualno na Onkološkom konzilijumu za maligne tumore otorinolaringološke regije. Onkološki konzilijum čine otorinolaringolog, radioterapeut, hemioterapeut, patolog, psiholog i socijalni radnik.

Lečenje malignih tumora larinksa je, uglavnom, hirurški problem. U indikovanim slučajevima primenjuju se radioterapija i hemioterapija (Slika 6).

Hirurška terapija karcinoma larinksa može biti: konzervacijska, rekonstrukcijska, radikalna i palijativna. Druga podela laringektomija je na: parcijalnu vertikalnu, parcijalnu horizontalnu, „near-total“ i totalnu laringektomiju.



Slika 6. Strategije za očuvanje larinksa zahvaćenog karcinomom

1.1.9.1. Hirurgija larinksa

1.1.9.1.1. *Parcijalna vertikalna hirurgija larinksa (hordektomija, standardna vertikalna laringektomija, frontolateralna laringektomija, frontalna laringektomija, hemilaringektomija)*

Hordektomija može da se uradi transcervikalnim putem ili transoralnim putem primenom CO₂ lasera. Indikacija za hordektomiju obavljenju transcervikalnim pristupom jesu karcinomi srednje trećine glasnice koja je normalno pokretna (T1aN0M0). Važno je da se tumor ne širi u prednju komisuru glasnica i vokalni nastavak aritenoida, unutrašnji perihondrijum, ventrikularni nabor i subglotis.

Klasifikacija endoskopske hordektomije laserom prema preporuci Evropskog laringološkog udruženja [56]:

Tip I-Subepitelijalna (dekortikacija) – resekcija površnog sloja lamine proprije;

Tip II- Subligamentalna – resekcija površinskih vlakana vokalnog mišića;

Tip III-Transmuskularna – resekcija dela vokalnog mišića;

Tip IV-Totalna hordektomija (kompletna hordektomija) - resekcija do nivoa unutrašnjeg perihondrijuma tiroidne lamine;

Tip V - Proširena hordektomija - resekcija susednih struktura:

Tip Va - kontralateralna glasnica,

Tip Vb - aritenoidna hrskavica,

Tip Vc - ventrikularni nabor,

Tip Vd – subglotis;

Tip VI – Prednja obostrana hordektomija (komisurektomija)

Indikacija za standardnu vertikalnu parcijalnu laringektomiju (hemiglotektomija) je tumor glasnice proširen na aritenoid i pod ventrikulusa uz smanjenu pokretljivost glasnice i ograničenu proširenost tumora u subglotis za 5 mm u prednjem i 3mm u zadnjem delu [57].

Indikacije za parcijalnu frontolateralnu laringektomiju: tumor prednje dve trećine glasnice koji se širi na prednju trećinu kontralateralne glasnice koje su pokretne i ne zahvata prednju komisuru glasnica (T1b) [57].

Indikacije za parcijalnu frontalnu laringektomiju: karcinom prednje komisure i karcinom prednje trećine glasnica koji se širi u prednju komisuru [58].

Hemilaringektomija se svrstava u rekonstrukcijsku hirurgiju larinksa koja ima zadatak da kompletno ukloni tumor i maksimalno očuva fiziološku funkciju larinksa. Indikacije za hemilaringektomiju su tumori koji se ne šire u prednju komisuru: T2N0, T1-2N1 [59]. Kontraindikacije za hemilaringektomiju su lokalne i opšte. Lokalne kontraindikacije: T2 koji se širi više od 10 mm u subglotis, infiltracija hrskavice, interaritenoidna proširenost, infiltracija krikoaritenoidnog zgloba, transglotisna proširenost s fiksacijom glasnice. Fiksirana glasnica i proširenost u prelaringealni nodus su relativne kontraindikacije. Opšte kontraindikacije: udaljene metastaze, loše opšte psihofizičko stanje, narušena funkcija disanja koja bi se pogoršala posle operacije i dekompenzacija kardiovaskularnog sistema.

1.1.9.1.2. *Parcijalna horizontalna laringektomija: supraglotisna laringektomija*

Horizontalna supraglotisna laringektomija je istovremeno onkološki najradikalnija i najfunkcionalnija rekonstrukcijska operacija na larinksu [60-63]. Klasične indikacije za ovu operaciju su maligni tumori larinksne površine epiglotisa (T1 i T2) koji su se proširili na prednju trećinu ventrikularnih nabora (Slika 7). Prilikom selekcije bolesnika za supraglotisnu laringektomiju treba se rukovoditi sledećim kriterijumima: tumor mora da

bude iznad prednje komisure najmanje 8-10 mm; širenje tumora u bazu jezika može da bude samo površno i ne iznad nivoa cirkumvalatnih papila; operacijom može da se odstrani samo jedan aritenoid; kod tumora većih od 3 cm treba biti obazriv u potavljanju indikacija za hirurgiju supraglotisa.



Slika 7. Preparat karcinoma supraglotisa, tumor je lokalizovan na epiglotisu

Proširenom supraglotisnom laringektomijom mogu da se operišu supraglotisni tumori (T2, T3) prošireni na valekule i zadnju trećinu baze jezika, kao i tumori koji infiltruju gornji deo medijalnog zida piriformnog sinusa.

Kontraindikacije za supraglotisnu laringektomiju su: infiltracija tumorom tiroidne hrskavice, prelarinksne muskulature i paraglotisnog prostora; proširenost tumora na dno i lateralni zid piriformnog sinusa; fiksacija aritenoida, kao i širenje tumora na zadnju stranu aritenoida i postkrikoidnu regiju; multiple metastaze ili fiksirane metastaze na vratu; loše opšte stanje bolesnika, posebno loša funkcija respiracije; prethodno lečeni bolesnici radioterapijom.

1.1.9.1.3. *Parcijalna suprakrikoidna laringektomija (subtotalna laringektomija) s krikohioidopeksijom ili kriko-hioido-epiglotopeksijom*

Rekonstruktivna subtotalna laringektomija takođe je poznata kao suprakrikoidna laringektomija. Ona je alternativa totalnoj laringektomiji, kada se putem „peksije“ (krikohioidopeksija ili krikohioidoepiglotopeksija) može ponovo uspostaviti trostruka funkcija aerodigestivnog trakta: fonacija, disanje i degluticija. Privremena traheostoma je uvek neophodna. Krikohioidopeksija je indikovana kod tumora vestibuluma larinksa, dok

je krikohioideoepiglotopeksija indikovana kod veoma proširenih tumora glotisa kad god klasična parcijalna laringektomija nije izvodljiva [57].

Indikacije za subtotalnu laringektomiju su [64]: T1b/T2/T3 glotisa/transglotisa/supraglotisa (kada supraglotisna laringektomija nije svrsishodna); T4 karcinomi larinksa s minimalnom invazijom tiroidne hrskavice bez širenje kroz spoljašnji perihondrijum; kao procedura „spasavanja“ (*salvage*) posle neuspeha radioterapije.

Kontraindikacije za subtotalnu laringektomiju su [57, 64]: proširenost tumora u interaritenoidni predeo, zadnju komisuru, mukožu aritenoida; fiksirani aritenoidi; proširenost tumora u subglotis (više od 10 mm anteriorno ili više od 5 mm posteriorno); širenje tumora izvan larinksa; infiltracija hloidne kosti; preepiglotsnog prostora; loše opšte stanje; starije odrasle osobe (oprez s bolesnicima starijim od 70 godina, uglavnom ako postoji gastroezofagealni refluks ili hronična insuficijencija pluća).

Kod subtotalne laringektomije resekiraju se sledeće strukture: tiroidna hrskavica, ventrikularni nabori, glasnice i aritenoid [57]. Naglašava se važnost čuvanja jedne krikoaritenoidne jedinice koja uključuje krikoidnu hrskavicu, najmanje jedan aritenoid i krikoaritenoidni zglobov, zadnji i lateralni krikoaritenoidni mišić, istostrani rekurentni i gornji laringealni nerv [64]. Odstranjenje cele tiroidne hrskavice omogućava peksiju krikoida za epiglotis i hloidnu kost i relativnu simetričnost uz očuvanje krikoaritenoidne jedinice tako da su mogući govor, gutanje i disanje bez permanentne traheostome [65,66]. U mnogim slučajevima moguće je sačuvati oba aritenoida, što pomaže degluticiju i fonaciju.

1.1.9.1.4. „Near total“ laringektomija (radikalni hirurški zahvat s očuvanjem fonatorne funkcije larinksa)

„Near-total“ laringektomija je indikovana kod uznapredovalih tumora larinksa ili tumora larinksa i farinksa koji su lokalizovani jednostrano a nisu pogodni za rekonstruktivnu hirurgiju.

Indikacije za „near-total“ laringektomiju: tumori glotisa s fiksacijom aritenoida; transglotisni tumori s fiksacijom aritenoida (T3, T4); tumori glotisa prošireni u subglotis ili tumori s ograničenom infiltracijom hrskavice; tumori piriformnog sinusa ili ariepiglotsnog nabora koji nisu pogodni za parcijalnu hirurgiju; tumori kod kojih je zbog kliničkih razloga (npr. pridružena kardiopulmonalna bolest) kontraindikovana supraglotisna laringektomija.

Kod svih lokalizacija neophodno je da interaritenoidni predeo bude slobodan, a jedna glasnica i jedan aritenoid bez tumora, kao i subglotis [66-68].

Kontraindikacije za „near-total“ laringektomiju su [68]: proširenost tumora na obe glasnice; tumori lokalizovani u interaritenoidnoj i postkrikoidnoj regiji; proširenost tumora u subglotis; recidiv posle radioterapije. Relativne kontraindikacije su starije odasle osobe, hronična respiraciona bolest i loše zdravstveno stanje.

1.1.9.1.5. Totalna laringektomija, proširena totalna laringektomija

Radikalna hirurgija (totalna laringektomija, proširena totalna laringektomija) se primenjuje u uznapredovalim slučajevima karcinoma larinksa sa znacima duboke infiltracije odnosno fiksacijom larinksa (T3) ili kod tumora koji su se proširili na susedne organe (bazu jezika, hipofarinks, traheju, prelarinksne mišiće) - T4a (Slika 8). Histološki treba proveriti i klinički zdravo tkivo graničnih operacijskih rezova.

Indikacije za totalnu laringektomiju [57]: tumori larinksa za koje nije indikovana parcijalna laringektomija zbog proširenosti ili lokalizacije tumora; pacijenti za koje nisu indikovane drugi oblici lečenja; tumori piriformnog sinusa (hipofarinks) za koje nije indikovana parcijalna faringolaringektomija; tumori tiroidne žlezde sa širenjem u larinks; kod većine recidiva tumora posle prethodnog hirurškog lečenja ili radioterapije; posle parcijalne laringektomije koja je nefunkcionalna ili je komplikovana hroničnim perihondritisom; kod nefunkcionalnih larinksa bez tumora, posle teške traume ili hronične inflamacije s destukcijom struktura hrskavice (ređe).

Princip hirurške tehnike je uklanjanje celog larinksa obično uključujući hoidnu kost s preepiglotisnim prostorom. Totalna laringektomija može biti proširena na bazu jezika, farinks, traheju, tiroidnu žlezdu i prelarinksno meko tkivo uključujući kožu.



Slika 8. Preparat totalne laringektomije

Palijativna hirurgija se primenjuje kod onkoinkurabilnih bolesnika, a cilj joj je obezbeđenje vitalnih funkcija disanja i ishrane, zaustavljanje krvavljenja ili suzbijanje bola. U tu svrhu može da se uradi traheotomija, gastrostomija, podvezivanje krvnog suda na vratu ili parcijalna tumerektomija.

Kod konzervacijskih operacija nije neophodno načiniti traheotomiju. Kod rekonstrukcijskih operacija traheotomija je privremena. Bolesnici kod kojih je urađena radikalna operacija imaju trajnu traheostomu.

Komplikacije hirurškog lečenja larinksa mogu biti rane (hematom, infekcija rane, supkutani emfizem, dehiscencija rane, faringokutana fistula, aspiracijska pneumonija) i kasne (perzistirajuća aspiracija, hondritis, stenozе neofarinksa, hipotireoidizam, stenozа larinksa, recidiv).

Sastavni deo lečenja karcinoma larinksa je lečenje metastatskih depozita na vratu. U zavisnosti od stepena regionalne proširenosti primenjuju se različite disekcije vrata. Svi odstranjeni limfni čvorovi pri disekciji vrata treba da se histološki provere.

1.1.9.2. Klasifikacija disekcija vrata

Američko udruženje za glavu i vrat (*The American Head and Neck Society – AHNS*), u saradnji s Komitetom za hirurgiju glave i vrata i onkologiju Američke akademije za otorinolaringologiju – hirurgiju glave i vrata (*Committee for Head and Neck Surgery and Oncology of the American Academy of otolaryngology – Head and Neck Surgery*) daje preporuke za klasifikaciju disekcija vrata tokom prethodnih 20 god. [69-71].

1.1.9.2.1. *Selektivna disekcija vrata (SDV)* – odstranjuju se limfni čvorovi pojedinih vratnih regija, a čuvaju nelimfatične strukture: Supraomohoidna (anterolateralna) – odstranjuju se limfni čvorovi regija I-III; Lateralna disekcija – odstranjuju se limfni čvorovi regije II-IV; Posterolateralna disekcija – odstranjuju se limfni čvorovi regije II-V; Anteriorna disekcija – odstranjuju se limfni čvorovi regije VI.

1.1.9.2.2. *Modifikovana radikalna disekcija (MRDV)* – odstranjuju se u bloku limfni čvorovi regija I-V, a čuvaju pojedine nelimfatične strukture: MRDV tipa I – odstranjuju se u bloku limfni čvorovi regija I-V, a čuva *n. accesorius*; MRDV tipa II – odstranjuju se u bloku limfni čvorovi regija I-V, a čuva *n. accesorius* i unutrašnja jugularna vena; MRDV tipa III – odstranjuju se u bloku limfni čvorovi regija I-V, a čuvaju *n. accesorius*, unutrašnja jugularna vena i sternokleidomastoidni mišić.

1.1.9.2.3. *Radikalna disekcija vrata (RDV)* - odstranjuju se u bloku limfni čvorovi regija I-V i nelimfatične strukture: sternokleidomastoidni mišić, unutrašnja jugularna vena i *n. accessorius*. Radikalna disekcija vrata je standardna hirurška procedura kojom se odstranjuju limfni čvorovi vrata i nelimfatične strukture, a sve ostale disekcije su neke od modifikacija radikalne disekcije.

1.1.9.2.4. *Proširena radikalna disekcija vrata (PRDV)* – pored struktura koje se odstranjuju pri radikalnoj disekciji odstranjuju se i dodatne regije ili skupine limfnih čvorova, odnosno nelimfatične strukture

Komplikacije disekcija vrata mogu biti: intraoperacione (krvavljenje, hipotenzija, pneumotoraks, vazдушna embolija, povreda nerva, povreda duktusa toracikusa) i postoperacione (hematom, infekcija rane, nekroza kože vrata, limfokutana fistula, otok lica, ruptura karotide).

1.1.9.3. **Radioterapija i hemioterapija**

Radioterapija se primenjuje kao primarna, udružena s hirurgijom, elektivna radioterapija vrata i palijativna radioterapija. Primarna radioterapija se primenjuje u lečenju početnih karcinoma glasnice (T1) i daje podjednake terapijske rezultate kao i hirurgija. Primenjuje se kod bolesnika s opštim kontraindikacijama za hirurško lečenje i kod bolesnika koji odbijaju operaciju. Veliki značaj ima radioterapija udružena s hirurgijom. Odluka o primeni radioterapije kod primarno hirurški lečenih bolesnika se bazira na lokalizaciji i proširenosti primarnog tumora, udruženoj pojavi metastaza na vratu, i na predviđanju toka bolesti u smislu mogućnosti nastajanja metastaza. Planirana postoperacijska radioterapija se sprovodi kod uznapredovalih primarnih tumora (T3 i T4) i kod verifikovanih metastaza na vratu. Elektivna radioterapija vrata se primenjuje u bolesnika s klinički negativnim nalazom na vratu (N0) ako postoji visoki rizik od postojanja okultnih cervikalnih metastaza (supraglotisni karcinomi, uznapredovale forme – T3 i T4). Palijativna radioterapija se primenjuje kod inkurabilnih tumora ili recidiva tumora, u cilju smanjenja tegoba bolesnika i produženja života.

Hemioterapija se primenjuje kao neoadjuvantna, konkomitantna i sistemska terapija. Neoadjuvantna hemioterapija se primenjuje kod bolesnika s uznapredovalim, inoperabilnim karcinomima larinksa da bi se doveli u stanje hirurške i/ili radioterapijske

kurabilnosti. Hemioterapija udružena s radioterapijom (konkomitantna hemioterapija) je indikovana postoperacijski kod bolesnika s visokim rizikom pojave loko-regionalnih recidiva. Sistemska hemioterapija se primenjuje kod bolesnika s razvojem udaljenih metastaza – pluća, medijastinum, mozak, jetra.

1.1.9.4. *Lečenje tumora larinksa – zavisno o lokalizaciji i TNM statusu*

(Preuzeto iz Katić V, et al. [22])

Supraglotis

Tx ekscizija

T1 transoralna resekcija tumora laserom; transervikalna parcijalna supraglotisna laringektomija

T2 transcervikalna parcijalna supraglotisna laringektomija; subtotalna laringektomija (eventualno), transoralna resekcija tumora laserom (eventualno)

T3 totalna laringektomija; proširena supraglotisna laringektomija (eventualno); suptotalna laringektomija

T4a totalna laringektomija; konkomitantna hemoradioterapija (alternativa)

N0 pT1 nadgledanje za tumor suprahoidnog epiglotisa; ipsilateralna SDV (II-IV)

pT1 bilateralna SDV (II-IV) za medijalno lokalizovan tumor

pT2-T4 bilateralna SDV (II-IV)

N1 MRDV (tip I-III)

N2 MRDV; RDV

N3 RDV

Postoperaciona radioterapija:

pT3-T4

pN+

R1, R2

Limfangiozna karcinomatosa, perineuralna ili vaskularna infiltracija, ekstrakapsularno širenje

Glottis

Tis transoralna hordektomija tip III-V

T1 transoralna hordektomija tip V; transcervikalna hordektomija

T2 transcervikalna parcijalna vertikalna laringektomija; transoralna hordektomija (tip V-VI)

T3 totalna laringektomija; suptotalna laringektomija (eventualno)

T4a totalna laringektomija, lobektomija tiroidne žlezde; konkomitantna hemioradioterapija (alternativa)

N0 pT3-T4 SDV (II-IV, VI)
 N1 MRDV (tip I-III); SDV (eventualno)
 N2 MRDV; RDV
 N3 RDV

Postoperaciona radioterapija:

pT4

pN2-3

R1, R2

Limfangiozna karcinomatosa, perinuralna ili vaskularna infiltracija, ekstrakapsularno širenje

Subglotis

T1 radioterapija

T2 radioterapija; totalna laringektomija (alternativa)

T3 totalna laringektomija

T4a totalna laringektomija, lobektomija štitaste žlezde; konkomitantna hemioradioterapija (alternativa)

N0 pT3-T4 ipsilateralna SDV (II-IV, VI)

N1 MRDV (tip I-III), SDV (eventualno)

N2 MRDV/RDV

N3 RDV

Postoperaciona radioterapija:

pT4

pN2-3

R1, R2

Limfangiozna karcinomatosa, perineuralna ili vaskularna infiltracija, ekstrakapsularno širenje

Legenda:

pN+ (pN1, pN2, pN3) - Povećanje broja metastazama zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova, histološki dokazano

pT1, pT2, pT3, pT4 - Različite dimenzije i/ili proširenost primarnog tumora histološki dokazana

R1 - Mikroskopski rezidualan tumor

R2 - Makroskopski rezidualan tumor

1.2. KOMORBIDITETI

Indeksi komorbiditeta

Komorbiditeti su bolesti ili stanja koja postoje zajedno s osnovnom bolešću. Pridružena oboljenja mogu da utiču na izbor lečenja, učestalost komplikacija, a takođe mogu da utiču na stopu preživljavanja. Brojne studije su pokazale da bolesnici s malignitetom i pridruženim oboljenjima imaju lošiji ishod bolesti u odnosu na one bez komorbiditeta [72-4].

Indeks ili skala za merenje komorbiditeta trebalo bi da sažme sva oboljenja na pojedinačni broj primenom skale težine bolesti, koja može biti korišćena za svrstavanje bolesnika u grupe za dalju analizu. Indeksi komorbiditeta prvo identifikuju prisustvo komorbidnih bolesti, a potom dodaju određen stepen težine za ta oboljenja. Stepene težine oboljenja su bazirani na relativnom riziku umiranja s ciljem da pokažu da nemaju sva komorbidna oboljenja isti uticaj na ukupan komorbiditet. Posle uvođenja u kliničku praksu Skale za procenu udružene bolesti (*Cumulative Illness Rating Scale*) 1968. god. [75], formirani su i drugi indeksi komorbiditeta koji imaju svoje individualne odlike i validnost.

U literaturi se mogu naći različiti indeksi za klasifikaciju komorbiditeta koji se mogu svrstati u dve grupe: opšti (mere komorbiditet kod različitih bolesti) i specifični (mere komorbiditet kod određene bolesti). Primeri za opšte indekse komorbiditeta su: Skala za procenu celokupne bolesti (*Cumulative Illness Rating Scale – CIRS*), Čarlsonov indeks komorbiditeta (*Charlson Comorbidity Index – CCI*), Indeks koegzistentne bolesti (*Index of Coexistent Disease – ICD*) i Klabunde indeks (*Klabunde index*) [73, 75-7].

1.2.1. Opšti indeksi komorbiditeta

1.2.1.1. Skala za procenu celokupne bolesti (*Cumulative Illness Rating Scale*) je prognostički indeks koji se zasniva na evaluaciji 14 nezavisnih sistema organa: srce, krvni sudovi, respiracioni, oko, uvo, grlo, gornji digestivni, donji digestivni, jetra, genitourinarni, kutani i muskuloskeletni, neurološki, psihijatrijski i endokrino-metabolički [75]. Evaluacija se obavlja prema skali težine bolesti od 0-4 boda. Skala težine bolesti je subjektivna i zavisi od procene ocenjivača. Ukupan skor se dobija sabiranjem bodova, prema nalazu na skali težine, za svaki pojedinačni sistem organa. Pacijent može imati skor od nula do 56, veći skor je povezan s lošijom prognozom.

1.2.1.2. Čarlsonov indeks komorbiditeta (*Charlson Comorbidity Index – CCI*) je nastao 1987. god. i napravljen je da predvidi rizik umiranja od komorbiditeta tokom jednogodišnjeg perioda praćenja u longitudinalnoj studiji [73].

Ovaj indeks obuhvata 19 oboljenja za koje je nađeno da značajno utiču na vreme preživljavanja u ispitivanoj grupi bolesnika (Prilog 1).

Svakom oboljenju dodeljen je određen broj bodova na osnovu izračunatog relativnog rizika umiranja od posmatranog oboljenja u ispitivanoj populaciji. Npr. jedan bod dodeljuje se oboljenju ukoliko je relativni rizik $\geq 1,2$ i $< 1,5$ (infarkt miokarda, srčana insuficijencija, bolest perifernih krvnih sudova, cerebrovaskularna bolest, demencija, hronična bolest pluća, bolest vezivnog tkiva, ulkusna bolest, blago oboljenje jetre i dijabetes). Oboljenju kod koga je relativni rizik $\geq 1,5$ i $< 2,5$ daje se 2 boda (hemiplegija, umereno ili teško oboljenje bubrega, dijabetes s komplikacijama, bilo koji tumor, leukemija, limfom). Oboljenju (umereno ili teško oboljenje jetre) s relativnim rizikom $\geq 2,5$ i $< 3,5$ daje se 3 boda, a za dva oboljenja (metastaza tumora i sindrom stečene imunodeficijencije) kod kojih je relativni rizik ≥ 6 daje se 6 bodova. Na osnovu ukupnog broja bodova (skora) 0, 1-2, 3-4 i ≥ 5 komorbiditet može biti određenog stepena težine: 0 (nema oboljenja), 1 (blago oboljenje), 2 (umereno oboljenje) i 3 (teško oboljenje). Ukoliko je ukupan broj bodova (skor) kod Čarlsonovog indeksa preko pet, komorbiditet se smatra visokim i obično je povezan s lošom prognozom (Tabela 9).

Tabela 9. Procena stepena težine komorbiditeta u odnosu na ukupan broj bodova (*CCI*)

Skor (ukupan broj bodova)	Stepen težine komorbiditeta
0	0
1-2	1
3-4	2
≥ 5	3

Tabela 10. Korekcija skora u odnosu na uzrast (*CCI*)

Uzrast (godine)	Bod
50-59	+1
60-69	+2
70-79	+3
80-89	+4
90-99	+5

Za svaku deceniju počev od 50. godine života, potrebno je dodati jedan bod ukupnom skoru [2] (Tabela 10).

1.2.1.3. Indeks koegzistentne bolesti (*Index of Coexistent Disease – ICD*) je kombinacija dve skale: Skala težine pojedinačne bolesti (*The Individual Disease Severity Scale*) obuhvata 14 sistema organa koji se ocenjuju skalom težine od 0 do 4; i Funkcionalna skala (*The Functional Scale*) obuhvata 12 elemenata koji se ocenjuju skalom težine od 0 do 2 [16].

1.2.1.4. Klabunde index (*Klabunde index*) [77] koristi komorbidne bolesti identifikovane od strane Čarlsona [73] i pripaja im podatke o dijagnostici i procedurama koje su sadržane u podacima zdravstvenog osiguranja (*Medicare*), bolničkim (deo A) i vanbolničkim (deo B). Dodeljena težina svakom od pojedinačnih oboljenja je izvedena iz aktuelne populacije koristeći regresione koeficijente Koksovog proporcionalnog hazardnog modela.

1.2.2. Specifični indeksi komorbiditeta

Primeri za specifične indekse komorbiditeta su: Kaplan-Fajnshtajn indeks (*Kaplan-Feinstein Index - KFI*), Procena komorbiditeta kod odraslih–27 indeks (*Adult Comorbidity Evaluation–27 index* ili *ACE-27 index*), Indeks komorbiditeta glave i vrata Univerziteta u Vašingtonu (*Washington University Head and Neck Comorbidity Index – WUHNCI*), Indeks komorbiditeta povezan s alkoholom i duvanom (*Alcohol-Tobacco-Related-Comorbidities Index - ATC*) i Indeks raka glave i vrata (*Head and Neck Cancer Index – HNCI*) [72, 78-87].

1.2.2.1. Originalni Kaplan-Fajnshtajn indeks (*Kaplan-Feinstein Index - KFI*) je nastao 1974. god., a proistekao je iz kohortne studije u okviru koje je analiziran uticaj komorbiditeta na petogodišnje preživljavanje odraslih muškaraca s dijabetes melitusom [72]. Originalni *KFI* obuhvata manji broj stavki, svega 12 (hipertenzija, kardiovaskularni sistem, centralni nervni sistem, respiracioni sistem, hepaticni sistem, gastrointestinalni sistem, renalni sistem, periferne vaskularne bolesti, maligna oboljenja, lokomotorni sistem, alkohol i neklasifikovana stanja), koje se rangiraju po svojoj težini 0-3 (0-nema oboljenja, 1-blago oboljenje, 2-umereno oboljenje, 3-teško oboljenje). Ukupan skor komorbiditeta kod *KFI* odgovara najviše rangiranom oboljenju izuzev u slučaju kada postoje dva ili više oboljenja umerena po težini (stepen 2) u različitim sistemima organa i tada je ukupan skor komorbiditeta izražen kao stepen 3 (teško oboljenje).

1.2.2.2. U cilju primene *KFI* kod bolesnika s karcinomom, Pikirilo (*Piccirillo*) je modifikovao ovaj indeks tako što je dodao za rangiranje i sledeća oboljenja: dijabetes melitus, virus humane imunodeficijencije (HIV), demenciju, Parkinsonovu bolest, perifernu vaskularnu bolest i gojaznost. Ovako modifikovan Kaplan-Fajnštajn indeks je poznat kao Indeks za procenu komorbiditeta kod odraslih-27 (*Adult Comorbidity Evaluation-27 index ili ACE-27 index*) [80, 82, 85-7] (Prilog 2).

1.2.2.3. Indeks komorbiditeta glave i vrata Univerziteta u Vašingtonu (*Washington University Head and Neck Comorbidity Index – WUHNCI*) je skala sastavljena od sedam pojedinačnih bolesti koje rangiraju po svojoj težini 1-4 (1-bolest pluća i druga maligna oboljenja pod kontrolom; 2-kongestivna srčana slabost, bolest perifernih krvnih sudova i aritmija srca, 3-druga maligna oboljenja koja nisu pod kontrolom; 4-bolest bubrega) [83]. Skor komorbiditeta (1-15) se računa sabiranjem težine svakog pojedinačnog oboljenja koje je prisutno kod pacijenta.

1.2.2.4. Indeks komorbiditeta povezan s alkoholom i duvanom (*Alcohol-Tobacco-Related-Comorbidities Index - ATC*), odnosi se na 11 bolesti koje su povezane s konzumiranjem alkohola i pušenjem cigareta, a bez ocenjivanja težine tih oboljenja [84]. Indeks ima teorijski raspon od nula do 11. Indeksom je obuhvaćeno 11 pridruženih bolesti: hronična bolest pluća, hipertenzija, rak pluća, alkoholni gastritis, rak mokraćne bešike, alkoholna kardiomiopatija, kardiovaskularna bolest, pankreatitis, periferna vaskularna bolest, rak jednjaka i alkoholna ciroza jetre.

1.2.2.5. Indeks raka glave i vrata (*Head and Neck Cancer Index – HNCI*) je proistekao iz *CCI* selekcijom i ocenjivanjem težine najzastupljenijih komorbidnih bolesti kod obolelih od raka glave i vrata [84]. Indeks obuhvata osam oboljenja koja su ocenjena prema težini s jednim ili dva boda. Sledeća oboljenja su ocenjena s jednim bodom: elektrolitni disbalans, hronična bolest pluća, dijabetes, kongestivna srčana slabost, infekcija urinarnog trakta, zapaljenje pluća; a sa dva boda: cerebrovaskularna bolest i gastrointestinalno krvavljenje.

1.2.2.6. Podatak o komorbiditetu je neophodan za potpuniju proveru efikasnosti lečenja. Jedan od utvrđenih ciljeva TNM klasifikacije malignih tumora jeste formiranje homogenih grupa pacijenata radi procene efikasnosti lečenja kada se porede različiti

modaliteti terapije. TNM klasifikacija je zasnovana na morfološkim odlikama maligne bolesti i ne uzima u obzir opšte zdravlje pacijenta. S obzirom da su izbor lečenja i prognoza maligne bolesti zasnovani na morfološkim karakteristikama tumora (veličina tumora, zahvaćenost limfnih čvorova, udaljene metastaze), lokalizaciji tumora, histološkom stepenu diferencijacije ćelija tumora i na opštem zdravstvenom stanju pacijenta, primena samo TNM sistema za poređenje ishoda lečenja kod bolesnika koji su primali različitu shemu terapije je neadekvatna. Dodavanje komorbiditeta TNM sistemu omogućilo bi adekvatniju procenu efikasnosti lečenja.

Stoga je formiran složeni komorbiditet-TNM sistem koristeći tehniku poznatu kao konsolidacija (integrisanje). Na svakom koraku u ovom procesu, izbor dve varijable u cilju konsolidacije zavisi od kliničkih i statističkih principa, ili oba. Na primer, dve varijable mogu da budu spojene na osnovu statističke sličnosti – svaka ima slične stope preživljavanja.

Novi kombinovani komorbiditet-TNM sistem ima četiri stadijuma: alfa, beta, gama i delta [79]. Alfa stadijum: TNM stadijum I i II i odsustvo teškog komorbiditeta. Beta: TNM stadijum III i odsustvo teškog komorbiditeta. Gama: Stadijum IV i odsustvo teškog komorbiditeta. Delta: prisustvo teškog komorbiditeta, bez obzira na TNM stadijum.

Nekoliko studija je istraživalo uticaj komorbiditeta kod malignog tumora larinksa primenom *CCI* i/ili *ACE-27* indeksa i sve su pokazale značajno lošiju stopu preživljavanja u prisustvu komorbiditeta [80-2, 88].

2. Hipoteze i ciljevi rada

2.1. Hipoteze istraživanja

H1 - Komorbiditet je nezavisan faktor preživljavanja kod bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa stadijuma T3 i T4 bez obzira na klinički stadijum TNM i tip terapije.

H2 - Kod bolesnika s planocelularnim karcinomom supraglotisa je veći komorbiditet u odnosu na bolesnike s planocelularnim karcinomom glotisa.

H3 - Opšti (*CCI*) i specifični (*ACE-27*) indeksi komorbiditeta podjednako dobro procenjuju preživljavanje bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa.

2.2. Ciljevi istraživanja

1. Ispitati značaj komorbiditeta za preživljavanje bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa pomoću *CCI* i *ACE-27* indeksa.

2. Odrediti da li postoji razlika u učestalosti javljanja komorbiditeta i u dužini preživljavanja između bolesnika s planocelularnim karcinomom supraglotisa u odnosu na bolesnike s karcinomom glotisa.

3. Ispitati značaj opšteg (*CCI*) i specifičnog (*ACE-27*) indeksa u proceni preživljavanja bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa.

3. Materijal i metode

3.1. Dizajn studije i bolesnici

Studijom je obuhvaćeno 700 novodijagnostikovanih bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa kod kojih je dijagnoza bolesti postavljena u Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu tokom perioda od 01.01.2000. do 31.12.2003. god.

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: histološki potvrđena dijagnoza planocelularnog karcinoma larinksa, odsustvo prethodnog onkološkog lečenja primarnog tumora, hirurško lečenje ili hirurško lečenje u kombinaciji s postoperacionom radioterapijom. Hirurško lečenje metastaza u limfnim čvorovima vrata odnosilo se na selektivnu disekciju vrata za N0/N1 i modifikovanu radikalnu disekciju ili radikalnu disekciju za klinički palpabilne limfne čvorove (N+). Indikacije za postoperacionu radioterapiju bile su: lokalno uznapredovali tumor (T3/T4), pozitivni granični preparati posle resekcije tumora i metastaze u limfnim čvorovima vrata. U istraživanje nisu uzeti bolesnici koji su odbili predloženo lečenje, bolesnici s nepotpunom medicinskom dokumentacijom, kao i hirurški inoperabilni bolesnici.

Uticaj komorbiditeta i drugih faktora na preživljavanje analiziran je kod 177 od ukupno 700 bolesnika sa T1-T4 planocelularnim karcinomom larinksa koji su ispunjavali gore navedene kriterijume. Podaci o petogodišnjem preživljavanju bili su dostupni za 153 bolesnika (86,4%). Preživljavanje je računato od trenutka postavljanja dijagnoze bolesti.

Podaci o bolesnicima s planocelularnim karcinomom larinksa su prikupljeni iz istorija bolesti, registra za maligna oboljenja i patohistoloških izveštaja. Analizovani parametri su: pol, uzrast u vreme dijagnoze bolesti, navike (pušenje cigareta i konzumiranje alkohola), primarna lokalizacija karcinoma larinksa (supraglotis/glottis), histopatološki gradus karcinoma, klinički TNM stadijum, način lečenja malignog tumora, komorbiditet, pojava lokoregionalnog recidiva bolesti, ishod bolesti posle pet godina od postavljanja dijagnoze bolesti i vreme preživljavanja tokom petogodišnjeg perioda praćenja.

Podaci o komorbiditetu su prikupljeni iz istorije bolesti bolesnika primenom opšteg indeksa komorbiditeta (*CCI*) i specifičnog indeksa komorbiditeta (*ACE-27* indeks) od strane dva istraživača posebno.

CCI obuhvata 19 oboljenja za koje je nađeno da značajno utiču na vreme preživljavanja u ispitivanoj grupi bolesnika (Prilog 1). Svakom od tih oboljenja je dodeljen određen broj bodova. Jedan bod dodeljuje se sledećim oboljenjima: infarkt miokarda, srčana insuficijencija, bolest perifernih krvnih sudova, cerebrovaskularna bolest, demencija, hronična bolest pluća, bolest vezivnog tkiva, ulkusna bolest, blago oboljenje jetre i dijabetes. Dva boda dodeljuje se sledećim oboljenjima: hemiplegija, umereno ili teško oboljenje bubrega, dijabetes s komplikacijama, bilo koji tumor, leukemija i limfom. Tri boda se daje umerenom ili teškom oboljenju jetre. Šest bodova se daje metastazi tumora i sindromu stečene imunodeficijencije. Na osnovu ukupnog broja bodova (skora) za komorbiditet određen je stepen težine komorbiditeta: 0 (skor 0 - nema oboljenje), 1 (skor 1-2 - blago oboljenje), 2 (skor 3-4 - umereno oboljenje) i 3 (skor ≥ 5 - teško oboljenje). Za svaku deceniju počev od 50. godine života, potrebno je dodati jedan bod ukupnom skoru.

ACE-27 indeks obuhvata oboljenja koja su svrstana u sledećih 12 grupa: kardiovaskularni sistem, respiratorni sistem, gastrointestinalni sistem, renalni sistem, endokrini sistem, neurološke bolesti, psihijatrijska oboljenja, reumatološka oboljenja, sindrom stečene imunodeficijencije (*AIDS*), maligna oboljenja, zloupotreba psihoaktivnih supstancija i gojaznost (Prilog 2). Oboljenja se rangiraju po svojoj težini 0-3 (0-nema oboljenja, 1-bлаго oboljenje, 2-umereno oboljenje, 3-teško oboljenje). Ukupan skor komorbiditeta kod *ACE-27* indeksa odgovara najviše rangiranom oboljenju izuzev u slučaju kada postoje dva ili više oboljenja umerena po težini (stepen 2) u različitim sistemima organa i tada je ukupan skor komorbiditeta izražen kao stepen 3 (teško oboljenje).

Posle nezavisnog stepenovanja komorbiditeta primenom *CCI* i *ACE-27* indeksa, stepeni su upoređeni, a eventualno neslaganje između ocenjivača je rešeno kroz raspravu koja je dovela do konačne ocene stepena komorbiditeta. Da bi ispitali kvalitet naših podataka o komorbiditetu izračunata je unutar-ispitivačka i među-ispitivačka pouzdanost.

TNM stadijum je zasnovan na kriterijumima utvrđenim 2010. god. od strane Američkog udruženja za rak [30]. Ishod lečenja je određen procenom prisustva ili odsustva raka u vreme poslednjeg kontrolnog pregleda i na osnovu toga da li je bolesnik bio živ ili mrtav po isteku petogodišnjeg perioda praćenja. Za bolesnike koji su umrli, uzrok smrti je dobijen iz lekarskog izveštaja o smrti i iz neposrednog kontakta s porodicom preminulog bolesnika. Rezultat lečenja raka larinksa odnosio se na petogodišnje ukupno (*overall survival*) i specifično preživljavanje (*disease specific survival*). Ukupno preživljavanje (*overall survival*) je definisano kao interval vremena od postavljanja dijagnoze karcinoma larinksa do smrti ili završetka studije (poslednjeg kontrolnog pregleda) – odnosi se na sve umrle bez obzira na uzrok smrti. Specifično preživljavanje (*disease specific survival*) je definisano kao interval vremena od postavljanja dijagnoze karcinoma larinksa do smrti zbog same maligne bolesti ili završetka studije (poslednjeg kontrolnog pregleda) – odnosi se samo na umrle od datog malignog tumora u ovom slučaju na umrle od planocelularnog karcinoma larinksa.

3.2. Statistički metodi

Kappa (k) koeficijent je računat da bi se procenila unutar-ispitivačka i među-ispitivačka pouzdanost naših podataka o komorbiditetu. Iz tog razloga, prvi istraživač je dao ocenu stepena komorbiditeta dva puta u periodu od šest meseci, a drugi je dao ocenu stepena komorbiditeta jednom tokom uvida u prikupljene podatke za svakog bolesnika. Kappa koeficijent iznad 0,80 označava visoku pouzdanost rezultata [89]. Spirmanov koeficijent korelacije je korišćen za ispitivanje korelacije između dva indeksa komorbiditeta (*CCI* i *ACE-27*). Vrednost spirmanovog koeficijenta korelacije iznad 0,7, predstavlja jaku povezanost između dva indeksa komorbiditeta.

U cilju analize vremena preživljavanja primenjeni su krivulja preživljavanja prema Kaplanu i Mejeru (Meier) i *log-rank* test. Koksova (*Cox*) regresiona analiza je izabrana da identifikuje nezavisne faktore prognoze. Od neparametarskih metoda u radu su primenjeni Man-Vitnijev (*Mann-Whitney*) test i Kruskal-Valisov (*Kruskal-Wallis*) test radi procene razlike između grupa.

U statističkoj analizi, komercijalni softver (*Statistical Product and Service Solutions for Windows, verzija 17.0; SPSS Inc., Chicago Ill., USA*) je primenjen.

4. Rezultati

4.1. Demografske karakteristike bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa, navike, specifičnosti tumora i tip terapije

Distribucija bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na njegove demografske karakteristike, navike, specifičnosti tumora i tip terapije prikazana je u Tabeli 11.

Od 177 obolelih, 162 je bilo muškog a 15 ženskog pola. Prosečna starost naših bolesnika iznosila je $58,7 \pm 9,6$ god. (raspon 18-81 god.). Većina bolesnika su bili muškarci 162/177 (91,5%), aktivni pušači 150/159 (94,3%) i uživaoci alkohola 72/105 (68,6%) u vreme postavljanja dijagnoze bolesti.

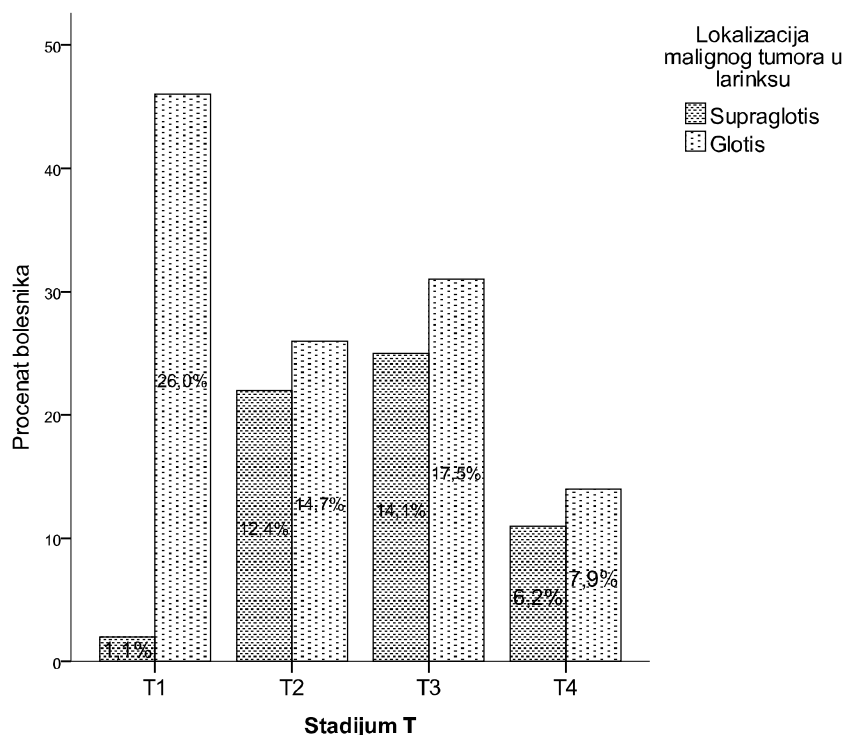
Tabela 11. Distribucija bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na demografske karakteristike, navike, specifičnosti tumora i tip terapije

Varijabla	Kategorija	Bolesnici N=177	
		n	%
Uzrasne grupe (godine)	<60	88	49,7
	≥60	89	50,3
Pol	Muški	162	91,5
	Ženski	15	8,5
Navika pušenja cigareta	Da	150	94,3
	Ne	9	5,7
Navika konzumiranja alkohola	Da	72	68,6
	Ne	33	31,4
Histopatološki gradus karcinoma	Dobro diferentovan	70	42,7
	Srednje diferentovan	80	48,8
	Slabo diferentovan	14	8,5
Lokalizacija primarnog karcinoma	Supraglotis	60	33,9
	Glottis	117	66,1
Stadijum T	T1	48	27,1
	T2	48	27,1
	T3	56	31,7
	T4a	25	14,1
	T4b	0	0,0
Stadijum N	N0	156	88,1
	N+	21	11,9
Stadijum TNM	I	48	27,1
	II	44	24,9
	III	52	29,4
	IVA	31	17,5
	IVB	2	1,1
	IVC	0	0,0
Terapija	Hirurgija	109	61,6
	Hirurgija+RT*	68	38,4

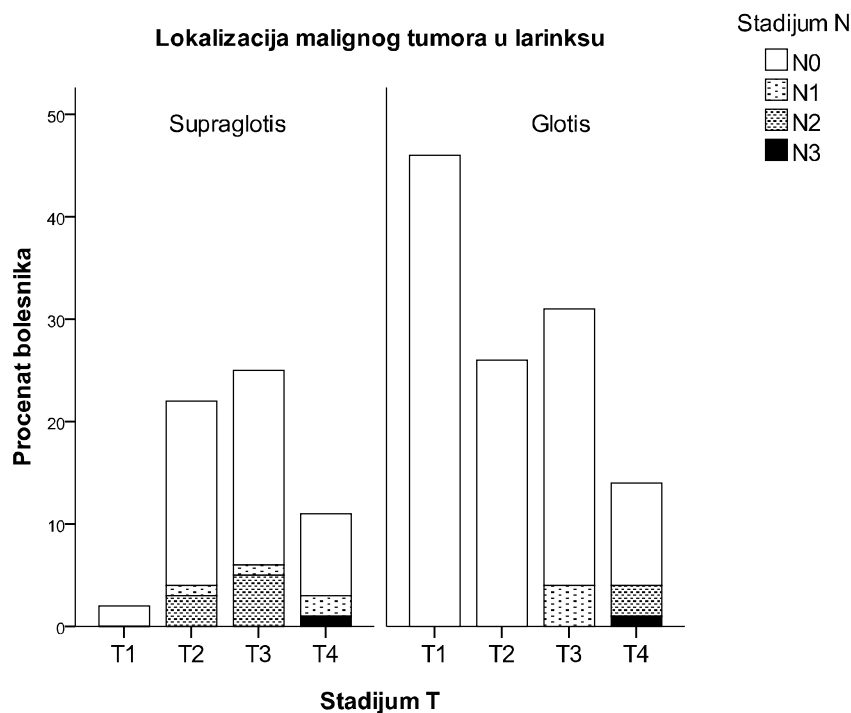
T = tumor; N = nodus; N+ = bolest vrata; M = metastaza; RT = postoperaciona radioterapija

Histopatološki gradus planocelularnog karcinoma larinksa je zabeležen kod 164/177 (92,6%) bolesnika: dobro diferentovan karcinom je bio prisutan kod 70 (42,7%), umereno diferentovan kod 80 (48,8%) i slabo diferentovan kod 14 (8,5%) bolesnika.

Od 117 bolesnika s karcinomom glotisa, 46 (39,3%) je imalo stadijum T1, 26 (22,2%) stadijum T2, 31 (26,5%) stadijum T3 od čega su četiri bolesnika imala metastaze na vratu N1 i 14 (12,0%) stadijum T4 s metastazama na vratu kod četiri (N2b, n=2; N2c, n=1; N3, n=1). Od 60 bolesnika s karcinomom supraglotisa, dva (3,3%) je imalo stadijum T1, 22 (36,7%) stadijum T2 od čega su četiri bolesnika imala metastaze na vratu (N1, n=1; N2b, n=2; N2c, n=1), 25 (41,7%) stadijum T3 s metastazama na vratu kod šest (N1, n=1; N2a, n=1; N2b, n=2; N2c, n=2), a 11 (18,3%) stadijum T4 s metastazama na vratu kod tri (N1, n=2; N3, n=1) (Grafikon 5, 6 i Tabela 12).



Grafikon 5. Distribucija bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa prema stadijumu T i lokalizaciji primarnog tumora u larinksu (glotis/supraglotis)



Grafikon 6. Distribucija bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa prema stadijumu T, stadijumu N i lokalizaciji primarnog tumora u larinksu (glotis/supraglotis)

Tabela 12. Distribucija bolesnika s planocelularnim karcinomom supraglotisa/glotisa u odnosu na klinički TNM stadijum

Varijabla	Kategorija	Bolesnici N=177	
		n	%
Ca supraglotisa stadijum TNM (N=60)	I	2	3,3
	II	18	30,0
	III	21	35,0
	IVA	18	30,0
	IVB	1	1,7
Ca glotisa stadijum TNM (N=117)	I	46	39,3
	II	26	22,2
	III	31	26,5
	IVA	13	11,1
	IVB	1	0,9

Postoji statistički značajna razlika ($p < 0,001$) u distribuciji primarnog tumora glotisa (61,5% bolesnika je bilo s početnim tumorom, a 38,5% je bilo s uznapredovalim tumorom) i primarnog tumora supraglotisa (33,3% bolesnika je bilo s početnim tumorom, a 66,7% su bili s uznapredovalim tumorom) u odnosu na TNM stadijum.

Način lečenja je bio sledeći: 109 (61,6%) bolesnika je lečeno samo hirurški, dok je preostalih 68 (38,4%) pored hirurškog lečenja primilo i postoperacionu radioterapiju. Rekonstruktivnom hirurgijom larinksa je lečeno 104 bolesnika (58,7%), a totalna laringektomija je učinjena kod 73 (41,3%). U odnosu na tip parcijalne laringektomije distribucija bolesnika je bila sledeća: otvorena hordektomija 28 (15,8%), standardna parcijalna vertikalna laringektomija 22 (12,4%), hemilaringektomija 21 (11,9%), standardna i proširena supraglotisna laringektomija 18 (10,2%), frontalna i frontolateralna laringektomija 9 (5,0%) i subtotalna laringektomija 6 (3,4%).

4.2. Pouzdanost i korelacija dva indeksa komorbiditeta: *CCI* i *ACE-27*

Pouzdanost *CCI*, na osnovu *kappa* koeficijenta je 0,93 ($p < 0,001$) za procenu komorbiditeta od strane jednog istraživača u razmaku od 6 meseci, a 0,88 ($p < 0,001$) od strane dva istraživača koji su nezavisno vršila ocenu komorbiditeta. Pouzdanost *ACE-27*, na osnovu *kappa* koeficijenta je 0,88 ($p < 0,001$) za procenu komorbiditeta od strane jednog istraživača u razmaku od 6 meseci, a 0,82 ($p < 0,001$) od strane dva istraživača koji su nezavisno vršila procenu komorbiditeta (Tabela 13). Spirmanov koeficijent korelacije između *CCI* i *ACE-27* iznosio je 0,75 ($p < 0,001$).

Tabela 13. *Kappa* statistika, standardna greška i *p* vrednost za ocenu slaganja dva indeksa komorbiditeta

Indeks komorbiditeta	Unutar-ispitivačka pouzdanost			Među-ispitivačka pouzdanost		
	<i>Kappa</i>	<i>SE</i>	<i>p</i>	<i>Kappa</i>	<i>SE</i>	<i>p</i>
<i>CCI</i>	0,933	0,025	$p < 0,001$	0,881	0,033	$p < 0,001$
<i>ACE-27</i>	0,880	0,030	$p < 0,001$	0,823	0,035	$p < 0,001$

CCI = Čarlsonov indeks komorbiditeta; *ACE-27* indeks = Procena komorbiditeta kod odraslih-27 indeks; *Kappa* = kapa koeficijent; *SE* = standardna greška

4.3. Distribucija komorbiditeta u odnosu na *CCI* i *ACE-27* indeks

U našoj grupi bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa najčešća pridružena oboljenja u ličnoj anamnezi prema *CCI* odnosila su se na kardiovaskularni (40,3%), respiratorni (27,8%) i gastroinestinalni sistem (14,4%). Prema *ACE-27* indeksu

najčešća pridružena oboljenja odnosila su se na kardiovaskularni (53,1%), respiratorni (15,6%) i gastrointestinalni sistem (8,8%) (Tabela 14, 15).

Tabela 14. Distribucija bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa prema stepenu komorbiditeta definisanog *CCI*

Sistem	<i>CCI</i>							
	Stepen komorbiditeta (1-3)						Ukupno	
	1		2		3		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kardiovaskularni	12	12,4	17	17,6	10	10,3	39	40,3
Respiratorni	11	11,3	12	12,4	4	4,1	27	27,8
Gastrointestinalni	5	5,1	6	6,2	3	3,1	14	14,4
Endokrini	2	2,1	5	5,1	2	2,1	9	9,3
Neurološki	0	0	5	5,1	0	0	5	5,2
Renalni	0	0	0	0	1	1,0	1	1,0
Reumatološki	1	1,0	1	1,0	0	0	2	2,0
Ukupno	31	31,9	46	47,4	20	20,6	97	100,0

CCI = Čarlsonov indeks komorbiditeta

Tabela 15. Distribucija obolelih od planocelularnog karcinoma larinksa prema stepenu komorbiditeta definisanog *ACE-27* indeksom

Sistem	<i>ACE-27</i> indeks							
	Stepen komorbiditeta (1-3)						Ukupno	
	1		2		3		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kardiovaskularni	44	27,5	29	18,1	12	7,5	85	53,1
Respiratorni	8	5,0	10	6,2	7	4,4	25	15,6
Gastrointestinalni	3	1,9	5	3,1	6	3,8	14	8,8
Endokrini	1	0,6	5	3,1	3	1,9	9	5,6
Neurološki	1	9,6	3	1,9	1	0,6	5	3,1
Renalni	2	1,2	0	0	1	0,6	3	1,9
Reumatološki	1	0,6	1	0,6	0	0	2	1,3
Zloupotreba supstancija	5	3,1	6	3,8	4	2,5	15	9,4
Psihijatrijski	1	0,6	0	0	0	0	1	0,6
Telesna masa	0	0	0	0	1	0,6	1	0,6
Ukupno	66	41,2	59	36,9	35	21,9	160	100,0

ACE-27 = Procena komorbiditeta kod odraslih-27 indeks

Dva ili više komorbiditeta koja su poticala iz različitih sistema organa bila su zastupljena kod 18/71 bolesnika (25,4%) prema *CCI* tj. kod 32/118 bolesnika (27,1%) prema *ACE-27* indeksu.

Prema *CCI* tj. *ACE-27* indeksu 71 (40,1%) tj. 118 (66,7%) bolesnika je imalo pridružena oboljenja (Tabela 16, 17). U odnosu na uzrasne grupe i pol nije bilo statistički značajne razlike ($p < 0,05$) u distribuciji i stepenu težine komorbiditeta (Tabela 16, 17).

U odnosu na *CCI*, 106 bolesnika (59,9%) nije imalo komorbiditet, 27 (15,3%) je imalo blag stepen komorbiditeta, 34 (19,2%) umeren, a 10 (5,6%) težak stepen komorbiditeta. U odnosu na *ACE-27* indeks, 59 bolesnika (33,3%) nije imalo komorbiditet, 66 (37,3%) je imalo blag stepen komorbiditeta, 35 (19,8%) umeren, a 17 (9,6%) težak stepen komorbiditeta. Naši rezultati su pokazali da postoji statistički visokoznačajna razlika ($p < 0,01$) u odnosu na stepen težine komorbiditeta između bolesnika s karcinomom supraglotisa i bolesnika s karcinomom glotisa. Kod bolesnika s karcinomom supraglotisa umeren do težak stepen komorbiditeta je bio zastupljen kod 33,3% prema *CCI* i kod 40,0% prema *ACE-27* indeksu. Kod bolesnika s karcinomom glotisa umeren do težak stepen komorbiditeta je bio zastupljen kod 20,5% prema *CCI* i kod 23,9% prema *ACE-27* indeksu.

Tabela 16. Distribucija obolelih od planocelularnog karcinoma larinksa prema stepenu komorbiditeta definisanog *CCI* u odnosu na demografske i kliničke karakteristike

Varijabla	Kategorija	Nema		Blag		Umeren		Težak		Statistika
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Uzrast (godine)	<60	54	61,4	26	29,5	6	6,8	2	2,3	$z = -1,917$
	≥60	52	58,4	1	1,1	28	31,5	8	9,0	$p = 0,055^\dagger$
Pol	Muški	99	61,1	24	14,8	30	18,5	9	5,6	$z = -1,041$
	Ženski	7	46,7	3	20,0	4	26,7	1	6,6	$p = 0,298^\dagger$
Lokalizacija prim. <i>Ca</i>	Supraglotis	26	43,4	14	23,3	17	28,3	3	5,0	$z = -2,842$
	Glottis	80	68,4	13	11,1	17	14,5	7	6,0	$p = 0,004^\dagger$
Stadijum	I	31	64,6	8	16,7	7	14,6	2	4,1	
	II	26	59,1	7	15,9	9	20,5	2	4,5	$\chi^2 = 6,491$
TNM	III	35	67,3	5	9,6	11	21,2	1	1,9	$p = 0,090^\ddagger$
	IV	14	42,4	7	21,2	7	21,2	5	15,2	

* n = 177. † Man-Vitnijev test; ‡ Kruskal-Volisov test. *CCI* = Čarlsonov indeks komorbiditeta; prim. = primarni; *Ca* = carcinoma; TNM = tumor-nodus-mestastaza

Tabela 17. Distribucija obolelih od planocelularnog karcinoma larinksa prema stepenu komorbiditeta definisanog ACE-27 indeksom u odnosu na demografske i kliničke karakteristike

Varijabla	Kategorija	Nema		Blag		Umeren		Težak		Statistika
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Uzrast (godine)	<60 god.	36	40,9	29	33,0	12	13,6	11	12,5	$z = -1,527$
	≥60 god.	23	25,8	37	41,7	23	25,8	6	6,7	$p = 0,127^\ddagger$
Pol	Muški	57	35,2	59	36,4	31	19,1	15	9,3	$z = -1,566$
	Ženski	2	13,3	7	46,7	4	26,7	2	13,3	$p = 0,117^\ddagger$
Lokalizacija prim. Ca	Supraglotis	13	21,7	23	38,3	13	21,7	11	18,3	$z = -2,921$
	Glotis	46	39,3	43	36,8	22	18,8	6	5,1	$p = 0,003^\ddagger$
Stadijum	I	18	37,5	20	41,7	8	16,7	2	4,1	
	II	14	31,8	15	34,1	14	31,8	1	2,3	$\chi^2 = 12,005$
TNM	III	20	38,5	22	42,3	7	13,5	3	5,7	$p = 0,007^\ddagger$
	IV	7	21,2	9	27,3	6	18,2	11	33,3	

* n = 177. [†]Man-Vitnjev test; [‡]Kruskal-Volisov test. CCI = Čarlsonov indeks komorbiditeta; prim. = primarni; Ca = carcinoma; TNM = tumor-nodus-mestastaza

4.4. Opšte i specifične stope petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa

Medijana vremena praćenja 177 naših bolesnika iznosila je 53,0 meseca (raspon 1-60 meseci). U vreme poslednjeg kontrolnog pregleda, 99 bolesnika (56,0%) je bilo bez bolesti, 8 (4,5%) je imalo recidiv tumora, 57 (32,2%) je umrlo od karcinoma larinksa, a 13 (7,3%) je umrlo zbog drugih razloga.

4.4.1. Opšta i specifične stope ukupnog petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa

4.4.1.1. Opšta stopa ukupnog petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa

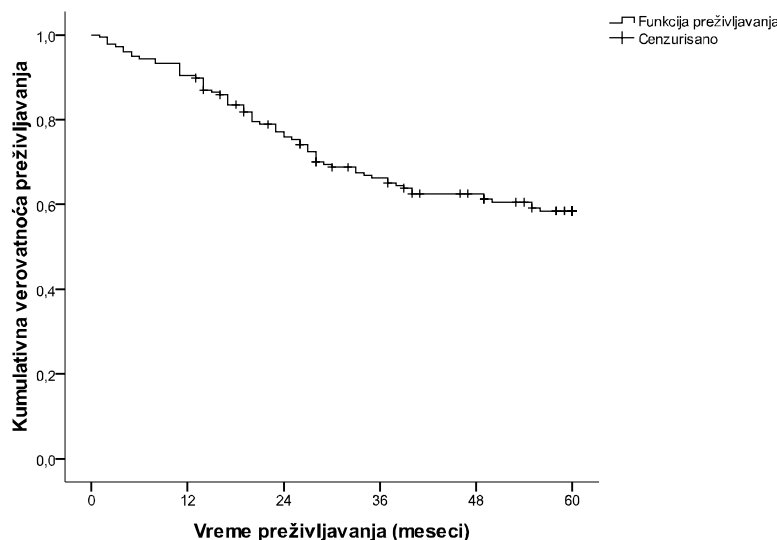
Kod 177 bolesnika s karcinomom larinksa kumulativna verovatnoća preživljavanja od postavljanja dijagnoze bolesti do kraja posmatranog vremenskog intervala (godina), odnosno odgovarajuća opšta stopa preživljavanja od postavljanja dijagnoze bolesti do kraja

posmatranog vremenskog intervala, iznosila je 90,4% posle godinu dana, 75,9% posle dve godine, 66,3% posle tri godine, 62,5% posle četiri godine i 58,4% na kraju petogodišnjeg perioda praćenja (Tabela 18 i Grafikon 7).

Tabela 18. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa

Obeležje	Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	SE (%)
Svi oboleli od raka larinksa	58,4	3,8

SE = standardna greška



Grafikon 7. Kumulativna verovatnoća preživljavanja za sve obolele s planocelularnim karcinomom larinksa

Prosečno vreme preživljavanja naših bolesnika s karcinomom larinksa iznosilo je 44,7 meseci (Tabela 19).

Tabela 19. Prosečno vreme preživljavanja, standardna greška i 95% interval poverenja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa

Obeležje	Vreme preživljavanja (meseci)	SE	95% CI
Svi oboleli od raka larinksa	44,7	1,5	41,7 – 47,7

SE = standardna greška, CI = interval poverenja

4.4.1.2. Specifične stope ukupnog petogodišnjeg preživljavanja

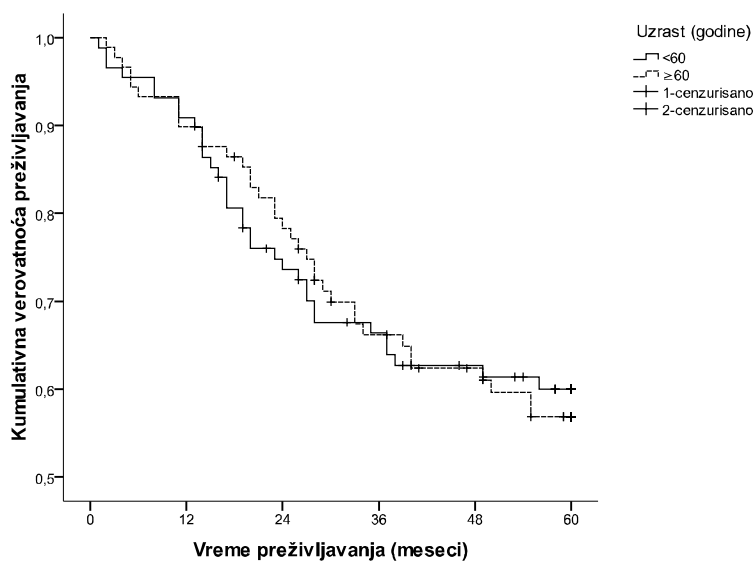
4.4.1.2.1. Specifična stopa ukupnog petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na uzrast

Posmatrano u odnosu na uzrast, stopa preživljavanja kod bolesnika mlađih od 60 godina posle godinu dana iznosila je 90,9%, posle dve godine 73,6%, posle tri 66,4%, posle četiri 62,7% i posle pet 60,0%. Kod bolesnika uzrasta 60 i više godina jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 89,9%, dvogodišnja 78,3%, trogodišnja 66,2%, četvorogodišnja 62,4% i petogodišnja stopa preživljavanja 56,9% (Tabela 20, Grafikon 8). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0,05$) u petogodišnjem preživljavanju između ove dve uzrasne grupe ($p = 0,905$).

Tabela 20. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na uzrast

Obeležje	Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	SE (%)	p^*
Uzrast (godine)	<60	5,4	0,905
	≥60	5,5	

*Log-rank test; SE = standardna greška



Grafikon 8. Kumulativna verovatnoća preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na uzrast

Prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa uzrasta do 60 godina iznosilo je 44,4 meseca, a uzrasta 60 i više godina bilo je 45,0 meseci (Tabela 21).

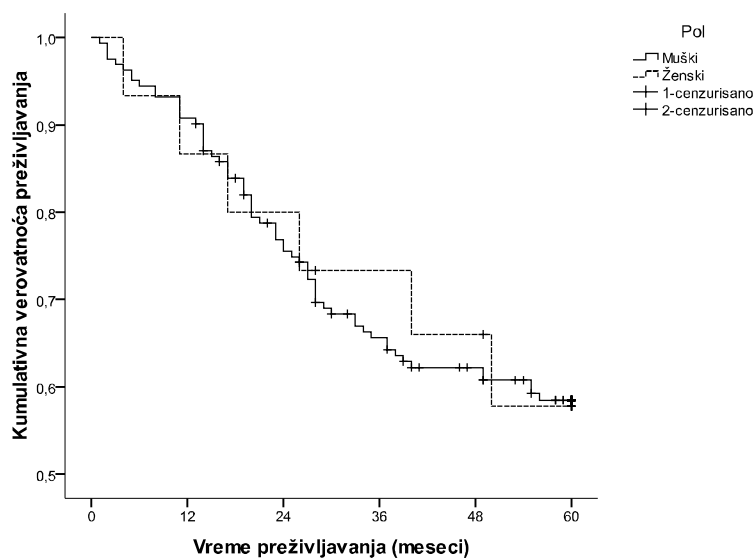
Tabela 21. Prosečno vreme preživljavanja za bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na uzrast

Obeležje	Vreme preživljavanja (meseci)	SE	95% CI	
Uzrast	<60	44,4	2,2	40,0 – 48,8
(godine)	≥60	45,0	2,1	40,8 – 49,2

SE = standardna greška; CI = interval poverenja

4.4.1.2.2. Specifična stopa ukupnog petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na pol

Na grafikonu 9 prikazana je stopa preživljavanja bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na pol. Stopa preživljavanja za muškarce posle godinu dana od postavljanja dijagnoze bolesti iznosila je 90,7%, posle dve godine 75,5%, posle tri 65,6%, posle četiri 62,2% i posle pet 58,5%. Za žene jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 86,7%, dvogodišnja 80,0%, trogodišnja 73,3%, četvorogodišnja 66,0% i petogodišnja 57,8% (Tabela 22). Nije utvrđeno da postoji statistički značajna razlika ($p > 0,05$) u stopi preživljavanja između muškaraca i žena ($p = 0,953$).



Grafikon 9. Kumulativna verovatnoća preživljavanja za bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na pol

Tabela 22. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na pol

Obeležje		Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	SE (%)	<i>p</i> *
Pol	Muški	58,5	4,0	0,953
	Ženski	57,8	13,3	

*Log-rank test; SE = standardna greška

Prosečno vreme preživljavanja za muškarce s planocelularnim karcinomom larinksa je iznosilo je 44,6 meseci, a za žene 45,6 meseci (Tabela 23).

Tabela 23. Prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na pol

Obeležje		Vreme preživljavanja (meseci)	SE	95% CI
Pol	Muški	44,6	1,6	41,4 – 47,8
	Ženski	45,6	5,2	35,4 – 55,7

SE = standardna greška; CI = interval poverenja

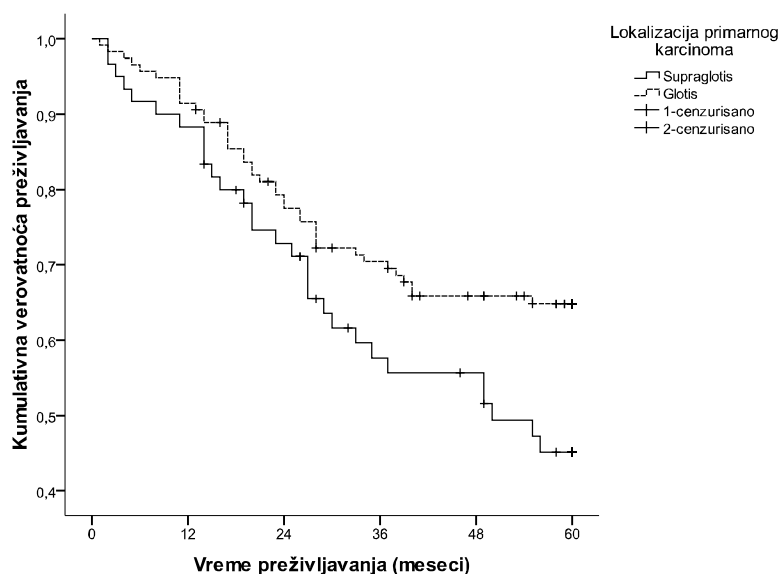
4.4.1.2.3. Specifična stopa ukupnog petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na lokalizaciju primarnog karcinoma

Poređena je stopa preživljavanja bolesnika u odnosu na lokalizaciju primarnog planocelularnog karcinoma u larinksu (Grafikon 10). Kod karcinoma supraglotisa jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 88,3%, dvogodišnja 72,9%, trogodišnja 57,6%, četvorogodišnja 55,7% i petogodišnja 45,1%. Kod karcinoma glotisa jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 90,6%, dvogodišnja 79,3%, trogodišnja 70,4%, četvorogodišnja 65,8% i petogodišnja 64,8% (Tabela 24). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika ($p < 0,05$) u preživljavanju u odnosu na lokalizaciju primarnog karcinoma u larinksu ($p = 0,029$). Kod bolesnika s karcinomom glotisa stopa preživljavanja je bila značajno viša.

Tabela 24. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na lokalizaciju primarnog karcinoma

Obeležje		Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	SE (%)	<i>p</i> *
Lokalizacija primarnog Ca	Supraglotis	45,1	6,9	0,029
	Glottis	64,8	4,5	

*Log-rank test; Ca = carcinoma; SE = standardna greška



Grafikon 10. Kumulativna verovatnoća preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na lokalizaciju primarnog karcinoma

Prosečno vreme preživljavanja bolesnika s planocelularnim karcinomom supraglotisa iznosilo je 41,0 mesec, a s karcinomom glotisa 46,5 meseci (Tabela 25).

Tabela 25. Prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na lokalizaciju primarnog karcinoma

Obeležje		Vreme preživljavanja (meseći)	<i>SE</i>	95% <i>CI</i>
Lokalizacija primarnog <i>Ca</i>	Supraglotis	41,0	2,8	35,5 – 46,4
	Glotis	46,5	1,8	42,9 – 50,1

Ca = carcinoma; *SE* = standardna greška; *CI* = interval poverenja

4.4.1.2.4. Specifična stopa ukupnog petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na lokalnu proširenost tumora (Stadijum T)

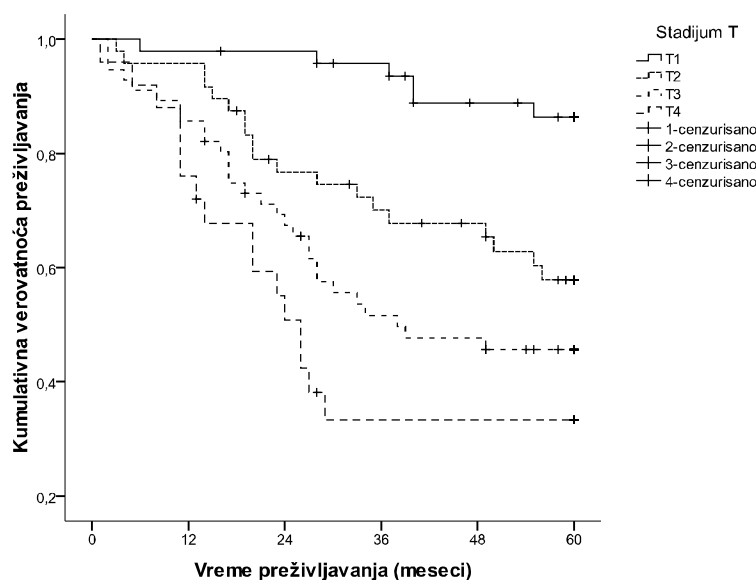
Poređena je stopa preživljavanja u odnosu na lokalnu proširenost tumora (stadijum T). Kod stadijuma T1 stopa preživljavanja posle godinu dana od postavljanja dijagnoze bolesti iznosila je 97,9%, posle dve godine 97,9%, posle tri 95,8%, posle četiri 88,9%, a posle pet godina stopa preživljavanja iznosila je 86,3%. Kod stadijuma T2 stopa preživljavanja iznosila je posle godinu dana 95,8%, posle dve godine 76,8%, posle tri 70,1%, posle četiri 67,8%, da bi na kraju perioda praćenja iznosila 57,8%. Kod stadijuma T3 jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 85,7%, dvogodišnja 67,4%, trogodišnja 51,6%, četvorogodišnja 47,7% i petogodišnja 45,7%. Kod stadijuma T4 stopa preživljavanja posle

godinu dana iznosila je 76,0%, dvogodišnja 50,8%, trogodišnja, četvorogodišnja i petogodišnja iznosile su 33,4% (Tabela 26; Grafikon 11).

Tabela 26. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja u odnosu na stadijum T

Obeležje		Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	SE (%)	p^*
Stadijum T	T1	86,3	5,2	< 0,001
	T2	57,8	7,5	
	T3	45,7	6,9	
	T4	33,4	9,8	

*Log-rank test; SE = standardna greška



Grafikon 11. Kumulativna verovatnoća preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na stadijum T

Utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost ($p < 0,001$) stadijuma T i stope preživljavanja (Tabela 26, 27). Razlika u stopi preživljavanja je statistički značajna ($p < 0,01$) između stadijuma T1 i T2 ($p = 0,002$), između stadijuma T1 i T3 ($p < 0,001$), između stadijuma T1 i T4 ($p < 0,001$) i između stadijuma T2 i T4 ($p = 0,010$).

Tabela 27. Poređenje vremena preživljavanja između grupa bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na stadijum T primenom log-rank testa

Stadijum T	T1	T2	T3	T4
	p^*	p^*	p^*	p^*
T1	-	0,002	<0,001	<0,001
T2	0,002	-	0,125	0,010
T3	<0,001	0,125	-	0,171
T4	<0,001	0,010	0,171	-

*Log-rank test

Prosečno vreme preživljavanja naših bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa stadijuma T1 iznosilo je 56,6 meseci, stadijuma T2 bilo je 46,5 meseci, stadijuma T3 iznosilo je 38,6 meseci, a stadijuma T4 bilo je 31,4 meseca (Tabela 28).

Tabela 28. Prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na stadijum T

Obeležje	Vreme preživljavanja (meseci)	SE	95% CI	
Stadijum T	T1	56,6	1,5	53,7 – 59,5
	T2	46,5	2,8	41,0 – 51,9
	T3	38,6	2,9	32,9 – 44,4
	T4	31,4	4,4	22,9 – 40,0

SE = standardna greška; CI = interval poverenja

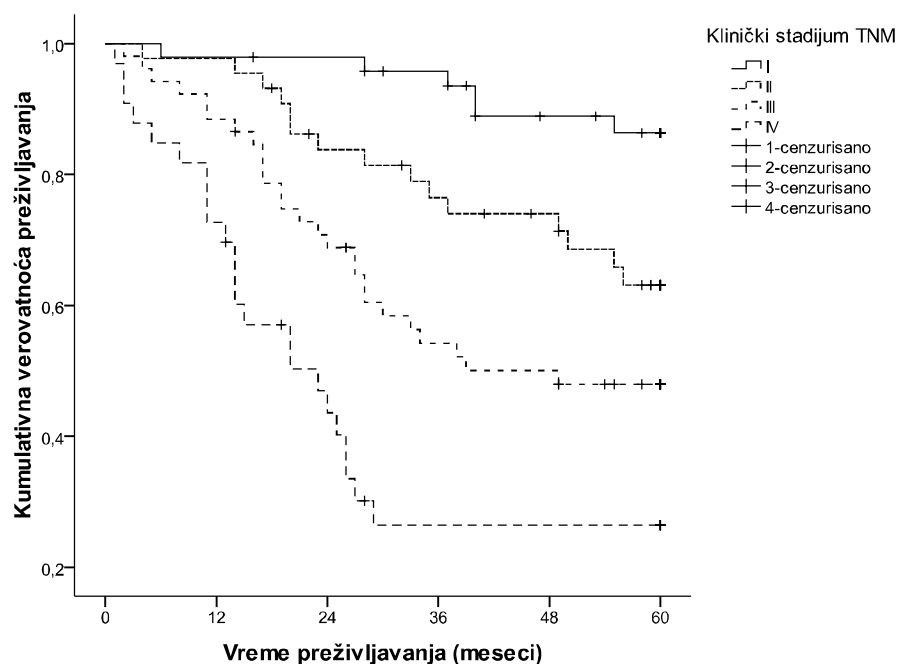
4.4.1.2.5. Specifična stopa ukupnog petogodišnjeg preživljavanja za sve obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na klinički stadijum TNM

Poređena je stopa preživljavanja bolesnika u odnosu na klinički stadijum TNM karcinoma larinksa. Kod I stadijuma bolesti jednogodišnja i dvogodišnja stopa preživljavanja iznosile su 97,9%, trogodišnja 95,8%, četvorogodišnja 88,9%, a petogodišnja 86,3%. Kod II stadijuma bolesti jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 97,7%, dvogodišnja 83,8%, trogodišnja 76,5%, četvorogodišnja 74,0% i petogodišnja 63,1%. Kod III stadijuma bolesti jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 88,5%, dvogodišnja 68,8%, trogodišnja 54,2%, četvorogodišnja 50,1% i petogodišnja 48,0%. Kod IV stadijuma bolesti jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 72,7%, dvogodišnja 43,6%, trogodišnja, četvorogodišnja i petogodišnja 26,4% (Tabela 29; Grafikon 12).

Tabela 29. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog larinksa u odnosu na klinički stadijum TNM

Obeležje	Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	SE (%)	p*	
Klinički stadijum TNM	I	86,3	5,2	< 0,001
	II	63,1	7,7	
	III	48,0	7,1	
	IV	26,4	8,1	

*Log-rank test; SE = standardna greška



Grafikon 12. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na klinički stadijum TNM

Utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost ($p < 0,01$) kliničkog stadijuma TNM i stope preživljavanja (Tabela 29, 30). Razlika u stopi preživljavanja je statistički značajna između stadijuma I i II ($p = 0,011$), između I i III stadijuma ($p < 0,001$), između I i IV stadijuma ($p < 0,001$), između II i IV stadijuma ($p < 0,001$) i između III i IV stadijuma ($p = 0,008$).

Tabela 30. Poređenje vremena preživljavanja između grupa bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na klinički stadijum TNM primenom *log-rank* testa

TNM stadijum	I	II	III	IV
	p^*	p^*	p^*	p^*
I	-	0,011	<0,001	<0,001
II	0,011	-	0,064	<0,001
III	<0,001	0,064	-	0,008
IV	<0,001	<0,001	0,008	-

*Log-rank test

Prosečno vreme preživljavanja naših bolesnika s karcinomom larinksa kliničkog stadijuma I iznosilo je 56,6 meseci, stadijuma II bilo je 49,6 meseci, stadijuma III iznosilo je 40,2 meseca a stadijuma IV bilo je 27,2 meseca (Tabela 31).

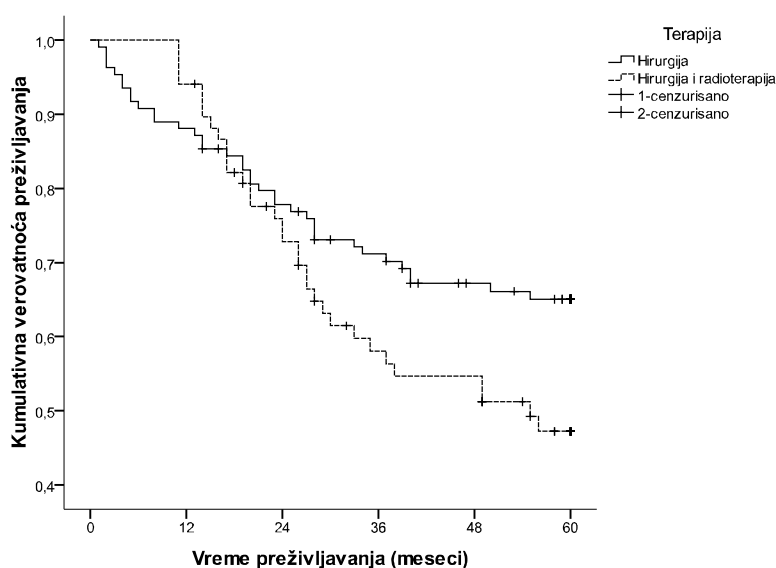
Tabela 31. Prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na klinički stadijum TNM

Obeležje		Vreme preživljavanja (meseći)	SE	95% CI
Klinički stadijum TNM	I	56,6	1,5	53,7 – 59,5
	II	49,6	2,6	44,6 – 54,6
	III	40,2	2,9	34,5 – 45,9
	IV	27,2	3,7	19,8 – 34,6

SE = standardna greška; CI = interval poverenja

4.4.1.2.6. Specifična stopa ukupnog petogodišnjeg preživljavanja za sve obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na tip terapije

Posmatrano u odnosu na tip terapije, stopa preživljavanja kod bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa koji su lečeni samo hirurški posle godinu dana od postavljanja dijagnoze bolesti iznosila je 88,1%, posle dve godine 77,8%, posle tri 71,1%, posle četiri 67,2 posto i posle pet 65,0%. Kod bolesnika s karcinomom larinksa koji su lečeni hirurški s postoperacionom radioterapijom jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 94,1%, dvogodišnja 72,8%, trogodišnja 58,0%, četvorogodišnja 54,6% i petogodišnja 47,2% (Tabela 32; Grafikon 13). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost ($p > 0,05$) tipa terapije i preživljavanja.



Grafikon 13. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na tip terapije

Tabela 32. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na tip terapije

Obeležje		Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	SE (%)	p*
Terapija	Hirurgija	65,0	4,7	0,062
	Hirurgija+RT	47,2	6,5	

*Log-rank test; RT = postoperaciona radioterapija; SE = standardna greška

Prosečno vreme preživljavanja bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa koji su lečeni samo hirurški iznosilo je 46,1 meseci a prosečno vreme preživljavanja bolesnika koji su lečeni hirurški s postoperacionom radioterapijom iznosilo je 42,3 meseci (Tabela 33).

Tabela 33. Prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na tip terapije

Obeležje		Vreme preživljavanja (meseci)	SE	95% CI
Terapija	Hirurgija	46,1	2,0	42,2 – 50,0
	Hirurgija+RT*	42,3	2,4	37,6 – 47,0

*Log-rank test.; RT = postoperaciona radioterapija; SE = standardna greška; CI = interval poverenja

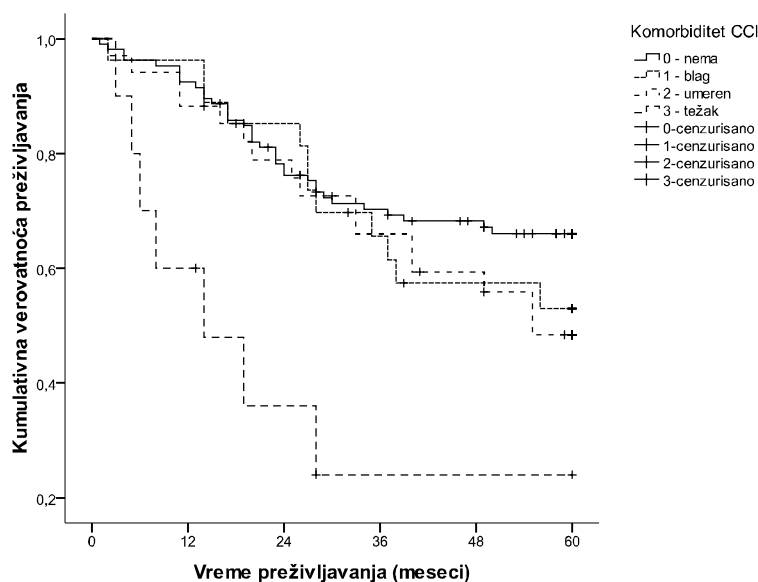
4.4.1.2.7. Specifična stopa ukupnog petogodišnjeg preživljavanja za sve obolele od planocelularnog karcinoma larinka u odnosu na komorbiditet definisan CC indeksom

Poređena je stopa preživljavanja bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na komorbiditet koji je izmeren CC indeksom. Kod bolesnika s karcinomom larinksa koji nisu imali pridružena oboljenja stopa preživljavanja posle godinu dana od postavljanja dijagnoze bolesti iznosila je 92,5%, posle dve 81,1%, posle tri 70,2%, posle četiri 68,2% i posle pet 66,1%. Kod bolesnika s blagim komorbiditetom jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 96,3%, dvogodišnja 85,2%, trogodišnja 65,6%, četvorogodišnja 57,4% i petogodišnja 53,0%. Kod bolesnika s umerenim stepenom komorbiditeta jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 88,2%, dvogodišnja 78,2%, trogodišnja 66,0%, četvorogodišnja 59,4% i petogodišnja 48,4%. Kod bolesnika s teškim stepenom komorbiditeta jednogodišnja stopa preživljavanja je bila 60,0%, dvogodišnja 36,0%, a trogodišnja, četvorogodišnja i petogodišnja 24,0% (Tabela 34; Grafikon 14).

Tabela 34. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za obolele s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na komorbiditet definisan *CC* indeksom

Obeležje	Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	<i>SE</i> (%)	<i>p</i> *
Komorbiditet <i>CCI</i>	Nema	66,1	4,7
	Blag	53,0	10,0
	Umeren	48,4	9,1
	Težak	24,0	14,5

**Log-rank* test; *CCI* = Čarlsonov indeks komorbiditeta; *SE* = standardna greška

Grafikon 14. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na komorbiditet definisan *CC* indeksom

Utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost ($p < 0,01$) komorbiditeta definisanog *CC* indeksom i stope preživljavanja (Tabela 34, 35). Razlika u stopi preživljavanja je statistički značajna ($p < 0,01$) između odsustva pridruženih bolesti i teškog komorbiditeta ($p < 0,001$), blagog i teškog komorbiditeta ($p = 0,008$) i između umerenog i teškog komorbiditeta ($p = 0,008$).

Tabela 35. Poređenje vremena preživljavanja između grupa bolesnika u odnosu na komorbiditet definisan *CC* indeksom primenom *log-rank* testa

Komorbiditet <i>CCI</i>	Nema	Blag	Umeren	Težak
	<i>p</i> *	<i>p</i> *	<i>p</i> *	<i>p</i> *
Nema	-	0,352	0,161	<0,001
Blag	0,352	-	0,798	0,008
Umeren	0,161	0,798	-	0,008
Težak	<0,001	0,008	0,008	-

**Log-rank* test; *CCI* = Čarlsonov indeks komorbiditeta

Na osnovu rezultata *CCI*, prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa bez komorbiditeta iznosilo je 46,8 meseci, s blagim 44,7 meseci, s umerenim 43,9 meseci i s teškim 23,9 meseci (Tabela 36).

Tabela 36. Prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na komorbiditet definisan *CC* indeksom

Obeležje		Vreme preživljavanja (meseci)	<i>SE</i>	95% <i>CI</i>
Komorbiditet <i>CCI</i>	Nema	46,8	1,9	43,0 – 50,6
	Blag	44,7	3,7	37,5 – 51,9
	Umeren	43,9	3,4	37,1 – 50,6
	Težak	23,9	7,2	19,9 – 38,0

CCI = Čarlsonov indeks komorbiditeta; *SE* = standardna greška; *CI* = interval poverenja

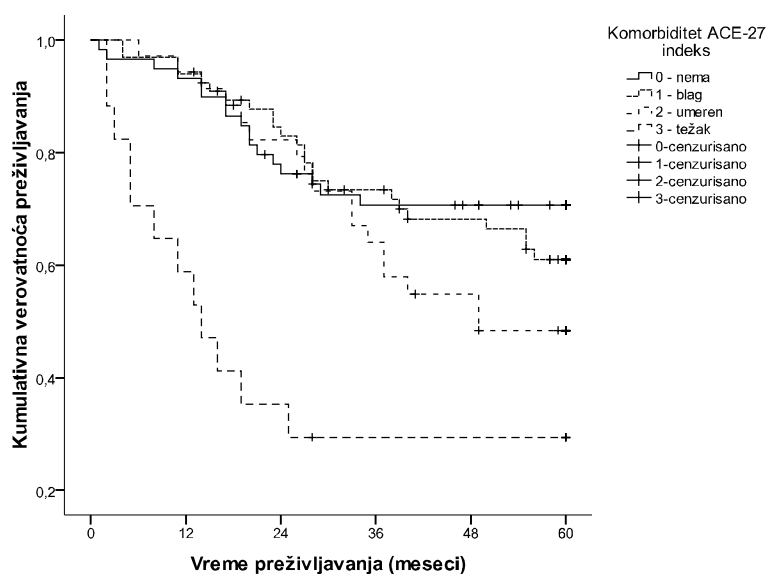
4.4.1.2.8. Specifična stopa ukupnog petogodišnjeg preživljavanja za sve obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na komorbiditet definisan *ACE-27* indeksom

Poređena je stopa preživljavanja bolesnika s karcinomom larinksa u odnosu na komorbiditet koji je izmeren pomoću *ACE-27* indeksa. Kod bolesnika s rakom larinksa koji nisu imali pridružena oboljenja stopa preživljavanja posle godinu dana od postavljanja dijagnoze bolesti iznosila je 93,2%, posle dve godine 76,2%, a trogodišnja, četvorogodišnja i petogodišnja stopa preživljavanja iznosile su 70,7%. Kod bolesnika s blagim komorbiditetom jednogodišnja stopa preživljavanja je bila 93,9%, dvogodišnja 82,9%, trogodišnja 73,4%, četvorogodišnja 68,2% i petogodišnja 61,0%. Kod bolesnika s umerenim stepenom komorbiditeta jednogodišnja stopa preživljavanja je iznosila 94,3%, dvogodišnja 82,3%, trogodišnja 64,0%, četvorogodišnja 54,9% i petogodišnja 48,4%. Kod bolesnika s teškim stepenom komorbiditeta jednogodišnja stopa preživljavanja je bila 58,8%, dvogodišnja 35,3%, a trogodišnja, četvorogodišnja i petogodišnja 29,4% (Tabela 37; Grafikon 15).

Tabela 37. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na komorbiditet definisan *ACE-27* indeksom

Obeležje		Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	<i>SE</i> (%)	<i>p</i> *
Komorbiditet <i>ACE-27</i> indeks	Nema	70,7	6,0	< 0,001
	Blag	61,0	6,3	
	Umeren	48,4	8,8	
	Težak	29,4	11,1	

**Log-rank* test; *ACE-27* indeks = Procena komorbiditeta kod odraslih-27 indeks;
SE = standardna greška



Grafikon 15. Kumulativna verovatnoća preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na komorbiditet definisan *ACE-27* indeksom

Utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost ($p < 0,01$) komorbiditeta koji je izmeren pomoću *ACE-27* indeksa i stope preživljavanja (Tabela 38, 39). Razlika u stopi preživljavanja je statistički značajna ($p < 0,01$) između odsustva pridruženih bolesti i teškog komorbiditeta ($p < 0,001$), između blagog i teškog komorbiditeta ($p < 0,001$) i između umerenog i teškog komorbiditeta ($p = 0,007$).

Tabela 38. Poređenje vremena preživljavanja između grupa bolesnika u odnosu na komorbiditet definisan *ACE-27* indeksom primenom *log-rank* testa

Komorbiditet <i>ACE-27</i> indeks	Nema	Blag	Umeren	Težak
	p^*	p^*	p^*	p^*
Nema	-	0,502	0,102	<0,001
Blag	0,502	-	0,245	<0,001
Umeren	0,102	0,245	-	0,007
Težak	<0,001	<0,001	0,007	-

**Log-rank* test; *ACE-27* indeks = Procena komorbiditeta kod odraslih-27 indeks

Na osnovu rezultata *ACE-27* indeksa, prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa bez komorbiditeta iznosilo je 47,7 meseci, s blagim 47,8 meseci, s umerenim 43,8 meseci i s teškim 24,9 meseci (Tabela 39).

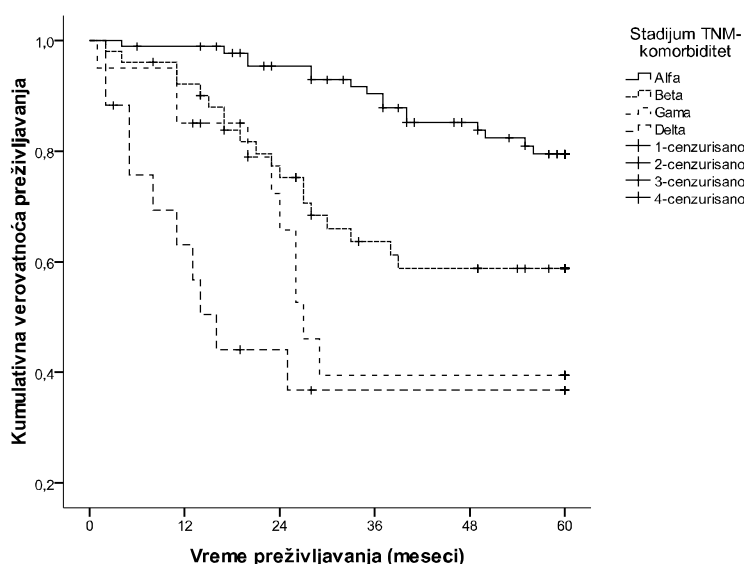
Tabela 39. Prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na komorbiditet definisan *ACE-27* indeksom

Obeležje	Vreme preživljavanja (meseci)	<i>SE</i>	95% <i>CI</i>	
Komorbiditet <i>ACE-27</i> indeks	Nema	47,7	2,6	42,6 – 52,7
	Blag	47,8	2,3	43,3 – 52,2
	Umeren	43,8	3,1	37,7 – 49,9
	Težak	24,9	5,7	13,7 – 36,0

ACE-27 indeks = Procena komorbiditeta kod odraslih-27 indeks; *SE* = standardna greška; *CI* = interval poverenja

4.4.1.2.9. Specifična stopa ukupnog petogodišnjeg preživljavanja za sve obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na stadijum TNM-komorbiditet indeksa

Poređena je stopa preživljavanja bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na stadijum koji je izmeren pomoću TNM-komorbiditet indeksa. Kod stadijuma alfa jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 97,8%, dvogodišnja 90,9%, trogodišnja 86,1%, četvorogodišnja 81,2% i petogodišnja 74,4%. Kod stadijuma beta jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 94,1%, dvogodišnja 70,2%, trogodišnja 55,3%, četvorogodišnja 51,1% i petogodišnja 48,9%. Kod stadijuma gama jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 85,0%, dvogodišnja 56,9%, a trogodišnja, četvorogodišnja i petogodišnja iznosile su 34,2%. Kod stadijuma delta jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 58,8%, dvogodišnja 35,3%, a trogodišnja, četvorogodišnja i petogodišnja iznosile su 29,4% (Tabela 40; Grafikon 16).



Grafikon 16. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na stadijum TNM-komorbiditet indeksa

Tabela 40. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na stadijum TNM-komorbidity indeksa

Obeležje		Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	SE (%)	p*
Stadijum TNM-komorbidity	Alfa	74,4	4,9	< 0,001
	Beta	48,9	7,2	
	Gama	34,2	11,2	
	Delta	29,4	11,1	

*Log-rank test; SE = standardna greška

Utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost ($p < 0,01$) stadijuma koji je definisan TNM-komorbidity indeksom i stope preživljavanja (Tabela 40, 41). Razlika u stopi preživljavanja je statistički značajna ($p < 0,01$) između alfa i beta stadijuma ($p < 0,001$), između alfa i gama stadijuma ($p < 0,001$), između alfa i delta stadijuma ($p < 0,001$) i između beta i delta stadijuma ($p = 0,01$).

Tabela 41. Poređenje vremena preživljavanja između grupa bolesnika u odnosu na stadijum TNM-komorbidity indeksa primenom log-rank testa

TNM-komorbidity	Alfa	Beta	Gama	Delta
	p*	p*	p*	p*
Alfa	-	<0,001	<0,001	<0,001
Beta	<0,001	-	0,207	0,010
Gama	<0,001	0,207	-	0,200
Delta	<0,001	0,010	0,200	-

*Log-rank test

Prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa stadijuma alfa na osnovu nalaza TNM-komorbidity indeksa iznosilo je 53,0 meseca, stadijuma beta 40,8 meseci, stadijuma gama 33,5 meseci i stadijuma delta 24,9 meseci (Tabela 42).

Tabela 42. Prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na stadijum TNM-komorbidity indeksa

Obeležje		Vreme preživljavanja (meseci)	SE	95% CI
Stadijum TNM-komorbidity	Alfa	53,0	1,5	50,0 – 56,0
	Beta	40,8	2,9	35,1 – 46,5
	Gama	33,5	4,7	24,3 – 42,7
	Delta	24,9	5,7	13,7 – 36,0

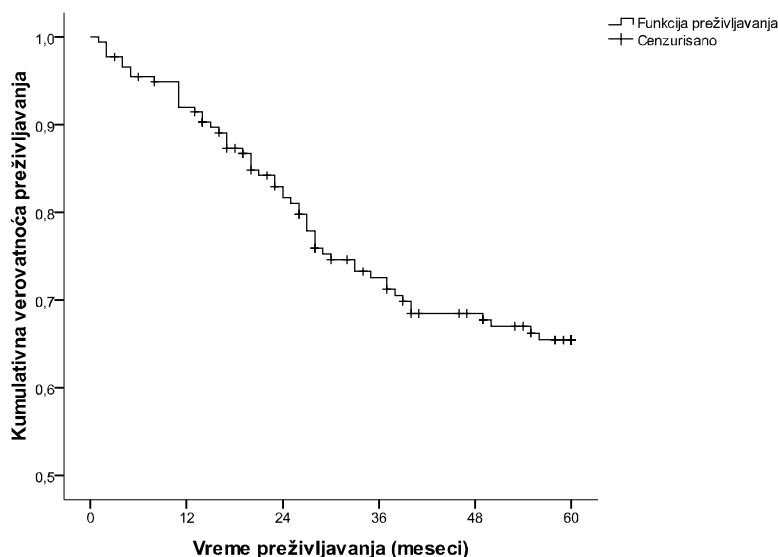
SE = standardna greška; CI = interval poverenja

4.4.2. Opšte i specifične stope petogodišnjeg preživljavanja samo za osobe umrle od planocelularnog karcinoma larinksa

Preživljavanje specifično za bolest odnosi se na sve bolesnike s karcinomom larinksa koji su tokom petogodišnjeg perioda praćenja umrli od raka larinksa kao osnovnog uzroka smrti, a takvih bolesnika je bilo 55/177 (31,1%). Ukupan broj naših bolesnika s karcinomom larinksa koji su umrli zbog drugih uzroka smrti iznosio je 13/177 (7,3%).

4.4.2.1. Opšta stopa petogodišnjeg preživljavanja samo za osobe umrle od planocelularnog karcinoma larinksa

Opšta stopa preživljavanja specifična za karcinom larinksa u našoj grupi bolesnika iznosila je 92,0% posle godinu dana, 81,7% posle dve, 72,6% posle tri, 68,5% posle četiri i posle pet godina 65,4% (Tabela 43; Grafikon 17).



Grafikon 17. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Tabela 43. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje	Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	SE (%)
Svi oboleli od raka larinksa	65,4	3,8

SE = standardna greška

Prosečno vreme preživljavanja naših bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa iznosilo je 47,5 meseci (Tabela 44).

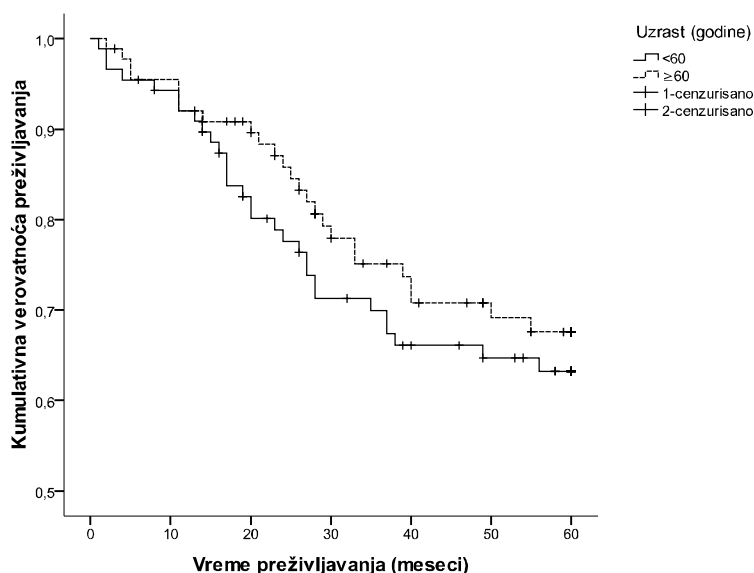
Tabela 44. Prosečno vreme preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje	Vreme preživljavanja (meseci)	SE	95% CI
Svi oboleli od raka larinksa	47,51	1,5	44,61 – 50,41

SE = standardna greška; CI = interval poverenja

4.4.2.2.1. Specifična stopa petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na uzrast (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Specifična stopa preživljavanja za karcinom larinksa kod bolesnika mlađih od 60 godina posle godinu dana iznosila je 92,0%, posle dve 77,6%, posle tri 70,0%, posle četiri 66,1% i posle pet 63,2%. Kod bolesnika uzrasta 60 i više godina jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 92,0%, dvogodišnja 85,8%, trogodišnja 75,1%, četvorogodišnja 70,8% i petogodišnja 67,6% (Tabela 45, Grafikon 18). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0,05$) u petogodišnjem preživljavanju specifičnog za planocelularni karcinom larinksa između ove dve uzrasne grupe ($p = 0,430$).



Grafikon 18. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na uzrast (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Tabela 45. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na uzrast (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje		Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	SE (%)	p*
Uzrast (godine)	<60	63,2	5,4	0,430
	≥60	67,6	5,4	

*Log-rank test; SE = standardna greška

Prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s karcinomom larinksa uzrasta do 60 godina iznosilo je 46,1 mesec a uzrasta 60 i više godina bilo je 48,9 meseci (Tabela 46).

Tabela 46. Prosečno vreme preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na uzrasne grupe bolesnika (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje		Vreme preživljavanja (meseci)	SE	95% CI
Uzrast (godine)	<60	46,1	2,2	41,8 – 50,4
	≥60	48,9	2,0	45,0 - 52,8

SE = standardna greška; CI = interval poverenja

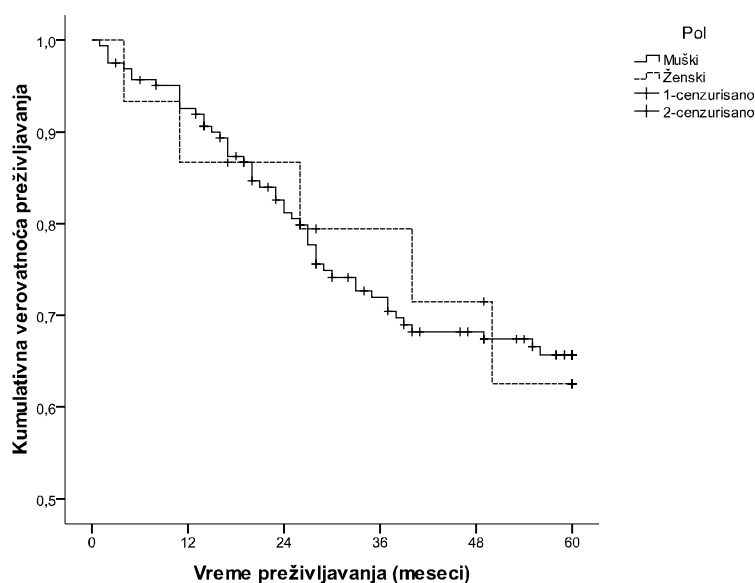
4.4.2.2.2. Specifična stopa petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na pol (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Posmatrano u odnosu na pol, specifična stopa preživljavanja za osobe muškog pola s karcinomom larinksa posle godinu dana od postavljanja dijagnoze bolesti iznosila je 92,5%, posle dve 81,2%, posle tri 71,9%, posle četiri 68,2% i posle pet 65,7%. Kod ženskog pola jednogodišnja i dvogodišnja stopa preživljavanja je bila 86,7%, trogodišnja 79,4%, četvorogodišnja 71,5% i petogodišnja 62,6% (Tabela 47, Grafikon 19). Nije utvrđeno da postoji statistički značajna razlika ($p > 0,05$) u stopi specifičnog preživljavanja za karcinom larinksa između muškaraca i žena ($p = 0,943$).

Tabela 47. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na pol (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje		Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	SE (%)	p*
Pol	Muški	65,7	4,0	0,943
	Ženski	62,6	13,5	

*Log-rank test; SE = standardna greška



Grafikon 19. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na pol (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s karcinomom larinksa muškog pola iznosilo je 47,4 meseci a ženskog pola bilo je 48,1 mesec (Tabela 48).

Tabela 48. Prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na pol (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje	Vreme preživljavanja (meseci)	<i>SE</i>	95% <i>CI</i>	
Pol	Muški	47,4	1,6	44,4 – 50,5
	Ženski	48,1	4,9	38,4 – 57,7

SE = standardna greška; *CI* = interval poverenja

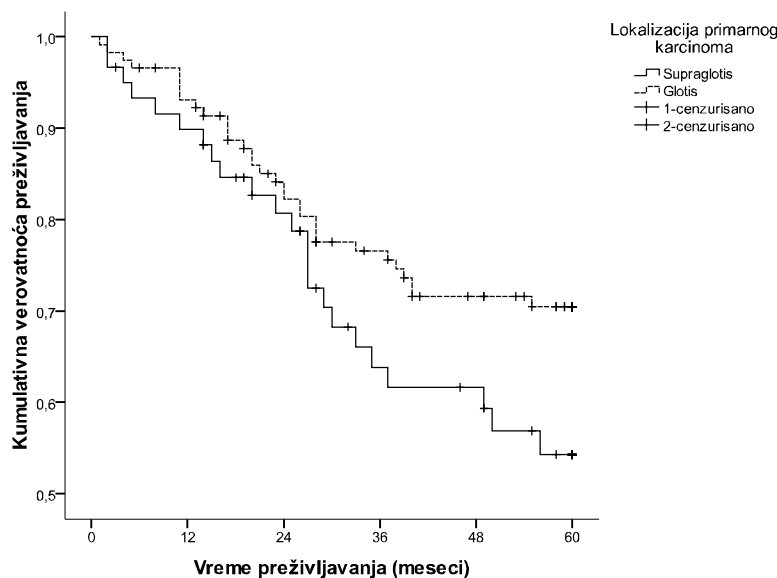
4.4.2.2.3. Specifična stopa petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na lokalizaciju primarnog karcinoma (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Poređena je specifična stopa preživljavanja u odnosu na lokalizaciju primarnog planocelularnog karcinoma u larinksu. Kod karcinoma supraglotisa jednogodišnja specifična stopa preživljavanja iznosila je 89,9%, dvogodišnja 80,7%, trogodišnja 63,8%, četvorogodišnja 61,6% i petogodišnja 54,3%. Kod karcinoma glotisa jednogodišnja specifična stopa preživljavanja iznosila je 93,1%, dvogodišnja 82,2%, trogodišnja 76,6%, četvorogodišnja 71,6% i petogodišnja 70,5% (Tabela 49, Grafikon 20). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost ($p > 0,05$) lokalizacije primarnog karcinoma u larinksu i stope preživljavanja.

Tabela 49. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na lokalizaciju primarnog karcinoma (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje		Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	SE (%)	<i>p</i> *
Lokalizacija primarnog Ca	Supraglotis	54,3	7,2	0,074
	Glottis	70,5	4,4	

*Log-rank test; Ca = carcinoma; SE = standardna greška



Grafikon 20. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na lokalizaciju primarnog karcinoma (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s karcinomom supraglotisa iznosilo je 44,3 meseca, a s karcinomom glotisa 49,0 meseci (Tabela 50).

Tabela 50. Prosečno vreme preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na lokalizaciju primarnog karcinoma (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje		Vreme preživljavanja (meseci)	SE	95% CI
Lokalizacija primarnog Ca	Supraglotis	44,3	2,7	39,0 – 49,6
	Glottis	49,0	1,7	45,6 – 52,4

*Log-rank test. Ca = carcinoma; SE = standardna greška; CI = interval poverenja

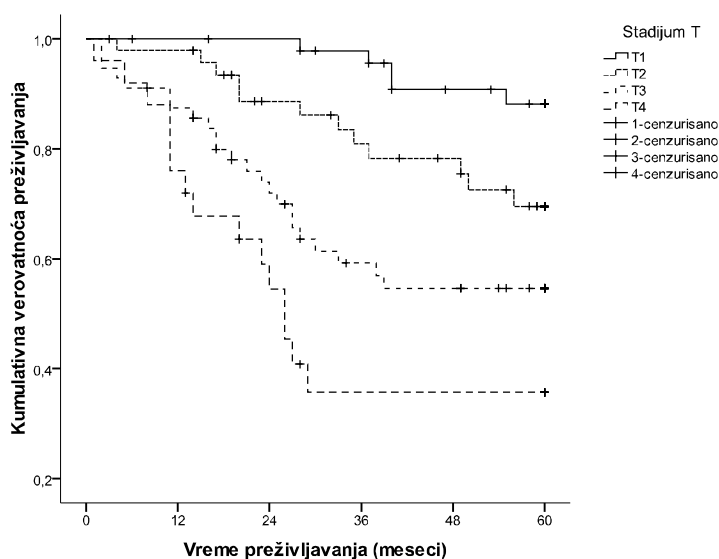
4.4.2.2.4. Specifična stopa petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na lokalnu proširenost tumora - Stadijum T (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Poređena je specifična stopa preživljavanja u odnosu na lokalnu proširenost tumora (stadijum T). Kod stadijuma T1 stopa specifičnog preživljavanja posle tri godine od postavljanja dijagnoze bolesti je iznosila 100,0%, posle četiri 90,8%, a posle pet 88,2%. Kod stadijuma T2 stopa specifičnog preživljavanja je bila posle godinu dana od postavljanja dijagnoze bolesti 97,9%, posle dve godine 88,6%, posle tri 80,9%, posle četiri 78,3%, a posle pet 69,6%. Kod stadijuma T3 jednogodišnja stopa specifičnog preživljavanja iznosila je 87,4%, dvogodišnja 72,0%, trogodišnja 59,2%, četvorogodišnja 54,7% i petogodišnja 54,7%. Kod stadijuma T4 stopa specifičnog preživljavanja posle godinu dana je bila 76,0%, dvogodišnja 54,5%, trogodišnja, četvorogodišnja i petogodišnja 35,7% (Tabela 51; Grafikon 21).

Tabela 51. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na stadijum T (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje	Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	SE (%)	p^*
Stadijum T	T1	88,2	5,0
	T2	69,6	7,5
	T3	54,7	7,1
	T4	35,7	10,2

*Log-rank test; SE = standardna greška



Grafikon 21. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na stadijum T (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost stadijuma T i stope preživljavanja (Tabela 51, 52). Razlika u stopi preživljavanja je statistički značajna ($p < 0,01$) između stadijuma T1 i T3 ($p < 0,001$), T1 i T4 ($p < 0,001$), T2 i T4 ($p = 0,001$) i T1 i T2 ($p = 0,027$).

Tabela 52. Poređenje vremena preživljavanja između grupa bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na stadijum T primenom *log-rank* testa (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Stadijum T	T1	T2	T3	T4
	p^*	p^*	p^*	p^*
T1	-	0,027	<0,001	<0,001
T2	0,027	-	0,053	0,001
T3	<0,001	0,053	-	0,076
T4	<0,001	0,001	0,076	-

**Log-rank* test

Prosečno vreme preživljavanja naših bolesnika s karcinomom larinksa stadijuma T1 iznosilo je 57,7 meseci, stadijuma T2 bilo je 51,4 meseca, stadijuma T3 iznosilo je 41,8 meseci a stadijuma T4 bilo je 32,5 meseci (Tabela 53).

Tabela 53. Prosečno vreme preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na stadijum T (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje	Vreme preživljavanja (meseci)	<i>SE</i>	95% <i>CI</i>	
Stadijum T	T1	57,7	1,0	55,6 – 59,8
	T2	51,4	2,4	46,8 – 56,1
	T3	41,8	3,0	36,0 – 47,6
	T4	32,5	4,5	23,7 – 41,3

SE = standardna greška; *CI* = interval poverenja

4.4.2.2.5. Specifična stopa petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na klinički stadijum TNM (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

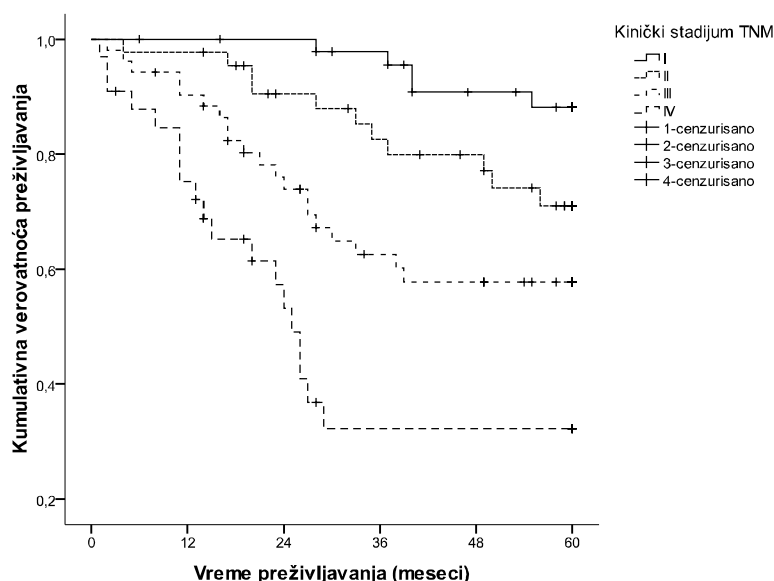
Poređena je specifična stopa preživljavanja bolesnika s karcinomom larinksa u odnosu na klinički stadijum TNM. Kod I stadijuma karcinoma larinksa jednogodišnja i dvogodišnja stopa preživljavanja iznosile su 100,0%, trogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 97,8%, četvorogodišnja 90,8%, a petogodišnja 88,2%. Kod II stadijuma bolesti jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 97,7%, dvogodišnja 90,5%, trogodišnja 82,6%, četvorogodišnja 79,9% i petogodišnja 71,0%. Kod III stadijuma bolesti jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 90,3%, dvogodišnja 73,9%, trogodišnja

62,6%, četvorogodišnja 60,2% i petogodišnja 57,8%. Kod IV stadijuma bolesti jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 75,2%, dvogodišnja 53,2%, trogodišnja, četvorogodišnja i petogodišnja 32,2% (Tabela 54; Grafikon 22).

Tabela 54. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na klinički stadijum TNM (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje		Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	SE (%)	p*
Klinički stadijum TNM	I	88,2	5,0	< 0,001
	II	71,0	7,5	
	III	57,8	7,3	
	IV	32,2	9,3	

*Log-rank test; SE = standardna greška



Grafikon 22. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na klinički stadijum TNM (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost ($p < 0,01$) kliničkog stadijuma TNM i stope preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa (Tabela 48, 49). Razlika u stopi preživljavanja je statistički značajna između stadijuma I i II ($p = 0,042$), stadijuma III i IV ($p = 0,01$), I i III stadijuma ($p < 0,001$), I i IV stadijuma ($p < 0,001$), II i IV stadijuma ($p < 0,001$) i između III i IV stadijuma ($p = 0,008$).

Tabela 55. Poređenje dužine preživljavanja između grupa bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na klinički stadijum TNM primenom *log-rank* testa (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Stadijum TNM	I	II	III	IV
	<i>p</i> *	<i>p</i> *	<i>p</i> *	<i>p</i> *
I	-	0,042	<0,001	<0,001
II	0,042	-	0,084	<0,001
III	<0,001	0,084	-	0,010
IV	<0,001	<0,001	0,010	-

**Log-rank* test

Prosečno vreme preživljavanja naših bolesnika s karcinomom larinksa kliničkog stadijuma I iznosilo je 57,7 meseci, stadijuma II bilo je 52,2 meseca, stadijuma III iznosilo je 43,6 meseci a stadijuma IV bilo je 30,6 meseci (Tabela 56).

Tabela 56. Prosečno vreme preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na stadijum TNM (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje	Vreme preživljavanja (meseci)	<i>SE</i>	95% <i>CI</i>	
Klinički stadijum TNM	I	57,7	1,0	55,6 – 59,8
	II	52,2	2,3	47,7 – 56,7
	III	43,6	2,9	37,8 – 49,3
	IV	30,6	4,1	22,6 – 38,6

SE = standardna greška; *CI* = interval poverenja

4.4.2.2.6. Specifična stopa petogodišnjeg preživljavanja za obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na tip terapije (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

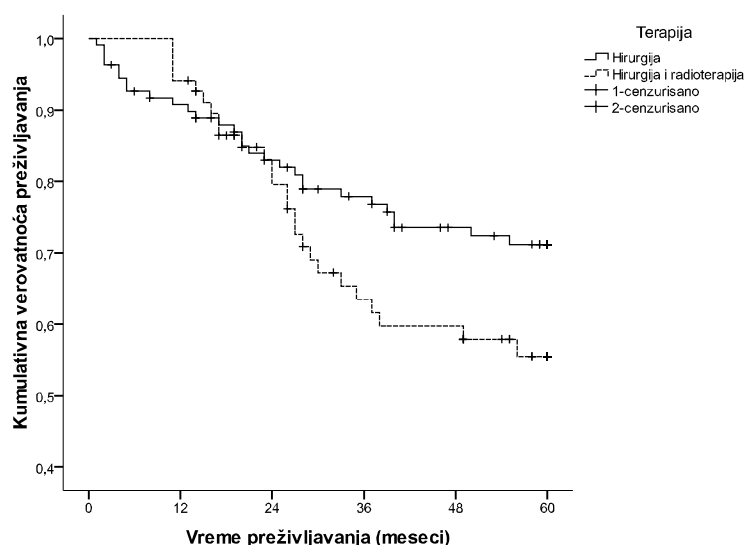
Stopa specifičnog petogodišnjeg preživljavanja kod bolesnika koji su lečeni samo hirurški iznosila je 71,2% a kod bolesnika koji su lečeni hirurški s postoperacionom radioterapijom 55,4% (Tabela 57; Grafikon 23). Ne postoji statistički značajna povezanost ($p > 0,05$) između tipa terapije i kumulativne verovatnoće dužine preživljavanja.

Tabela 57. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na tip terapije (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje	Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	<i>SE</i> (%)	<i>p</i> *
Terapija	Hirurgija	71,2	0,089
	Hirurgija+RT	55,4	

* *Log rank* test. RT = postoperaciona radioterapija

Posmatrano u odnosu na tip terapije, specifična stopa preživljavanja kod bolesnika s karcinomom larinksa koji su lečeni samo hirurški posle godinu dana od postavljanja dijagnoze bolesti je iznosila 91,7%, posle dve godine 83,0%, posle tri 77,9%, posle četiri 73,5% i posle pet 71,2%. Kod bolesnika s karcinomom larinksa koji su lečeni hirurški s postoperacionom radioterapijom jednogodišnja stopa preživljavanja je bila 94,1%, dvogodišnja 79,6%, trogodišnja 63,5%, četvorogodišnja 59,7% i petogodišnja 57,2% (Tabela 57; Grafikon 23). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost ($p > 0,05$) između tipa terapije i stope preživljavanja.



Grafikon 23. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na tip terapije (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Prosečno vreme preživljavanja naših bolesnika s karcinomom larinksa koji su lečeni samo hirurški iznosilo je 48,9 meseci, a prosečno vreme preživljavanja naših bolesnika koji su lečeni hirurški s postoperacionom radioterapijom iznosilo je 45,1 meseci (Tabela 58).

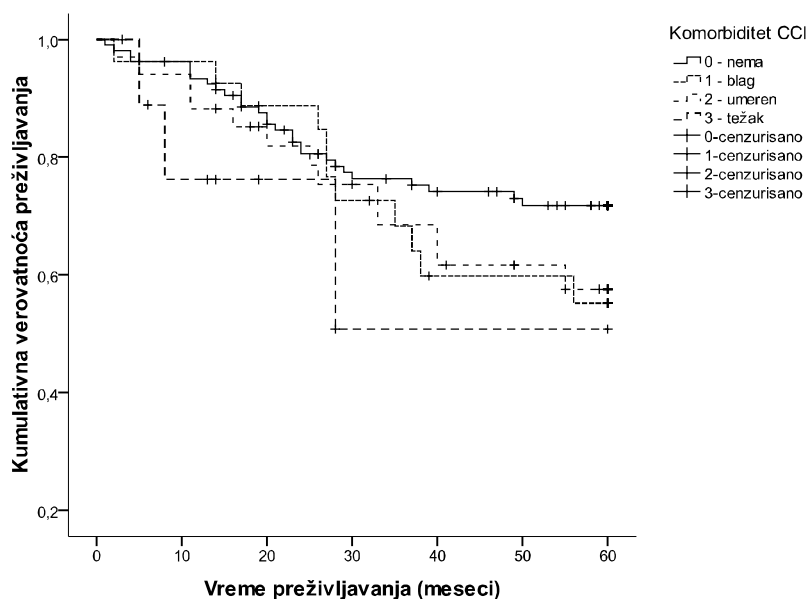
Tabela 58. Prosečno vreme preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na tip terapije (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje		Vreme preživljavanja (meseći)	SE	95% CI
Terapija	Hirurgija	48,9	1,9	45,2 – 52,6
	Hirurgija+RT*	45,1	2,4	40,4 – 49,7

RT = postoperaciona radioterapija; SE = standardna greška; CI = interval poverenja

4.4.2.2.7. Specifična stopa petogodišnjeg preživljavanja za sve obolele od planocelularnog karcinoma larinka u odnosu na komorbiditet definisan CC indeksom (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Poređena je specifična stopa preživljavanja za obolele s karcinomom larinksa u odnosu na komorbiditet koji je izmeren CC indeksom. Kod bolesnika s karcinomom larinksa koji nisu imali pridružena oboljenja stopa preživljavanja posle godinu dana od postavljanja dijagnoze bolesti je iznosila 93,4%, posle dve 82,6%, posle tri 76,3%, posle četiri 74,1% i posle pet 71,8%. Kod bolesnika s blagim komorbiditetom jednogodišnja stopa preživljavanja je bila 96,3%, dvogodišnja 88,7%, trogodišnja 68,3%, četvorogodišnja 59,8% i petogodišnja 55,2%. Kod bolesnika s umerenim stepenom komorbiditeta jednogodišnja stopa preživljavanja je iznosila 88,2%, dvogodišnja 81,9%, trogodišnja 68,5%, četvorogodišnja 61,7% i petogodišnja 57,5%. Kod bolesnika s teškim stepenom komorbiditeta jednogodišnja i dvogodišnja stopa preživljavanja su bile 76,9%, a trogodišnja, četvorogodišnja i petogodišnja 50,8% (Tabela 59; Grafikon 24). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost ($p > 0,05$) između komorbiditeta koji je izmeren CC indeksom i stope preživljavanja.



Grafikon 24. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na komorbiditet definisan CC indeksom (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Tabela 59. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na komorbiditet definisan *CC* indeksom (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje	Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	<i>SE</i> (%)	<i>p</i> *
Komorbiditet <i>CCI</i>	Nema	71,8	0,240
	Blag	55,2	
	Umeren	57,5	
	Težak	50,8	

**Log rank* test; *CCI* = Čarlsonov indeks komorbiditeta; *SE* = standardna greška

Na osnovu nalaza *CCI*, prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s karcinomom larinksa bez komorbiditeta iznosilo je 49,2 meseca, s blagim komorbiditetom 46,0 meseci, s umerenim 45,5 meseci i s teškim 39,2 meseca (Tabela 60).

Tabela 60. Prosečno vreme preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na komorbiditet definisan *CC* indeksom (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje	Vreme preživljavanja (meseci)	<i>SE</i>	95% <i>CI</i>	
Komorbiditet <i>CCI</i>	Nema	49,2	1,8	45,6 – 52,7
	Blag	46,0	3,6	39,0 – 53,0
	Umeren	45,5	3,5	38,7 – 52,2
	Težak	39,2	9,2	21,2 – 57,1

CCI = Čarlsonov indeks komorbiditeta; *SE* = standardna greška; *CI* = interval poverenja

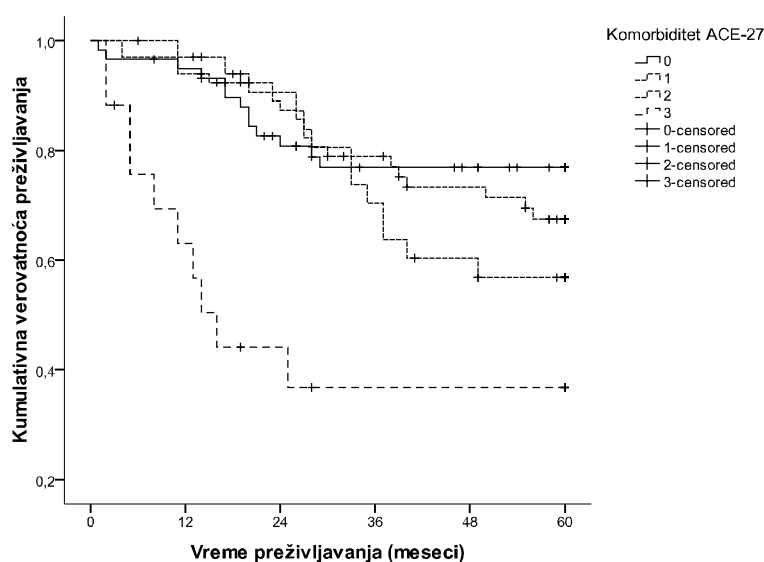
4.4.2.2.8. Specifična stopa petogodišnjeg preživljavanja za sve obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na komorbiditet definisan *ACE-27* indeksom (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Poređena je specifična stopa preživljavanja bolesnika s karcinomom larinksa u odnosu na komorbiditet koji je izmeren pomoću *ACE-27* indeksa. Kod bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa koji nisu imali pridružena oboljenja stopa preživljavanja posle godinu dana od postavljanja dijagnoze bolesti iznosila je 94,9%, posle dve godine 80,8%, a trogodišnja, četvorogodišnja i petogodišnja 76,9%. Kod bolesnika s blagim komorbiditetom jednogodišnja stopa preživljavanja je bila 93,9%, dvogodišnja 87,3%, trogodišnja 78,9%, četvorogodišnja 73,4% i petogodišnja 67,2%. Kod bolesnika s umerenim stepenom komorbiditeta jednogodišnja stopa preživljavanja je iznosila 97,1%, dvogodišnja 90,6%, trogodišnja 70,4%, četvorogodišnja 60,4% i petogodišnja 56,8%. Kod bolesnika s teškim stepenom komorbiditeta jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je bila 63,0%, dvogodišnja 44,1%, a trogodišnja, četvorogodišnja i petogodišnja 36,8% (Tabela 61; Grafikon 25).

Tabela 61. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na komorbiditet definisan *ACE-27* indeksom (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje		Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	SE (%)	p^*
Komorbiditet <i>ACE-27</i> indeks	Nema	76,9	5,6	< 0,001
	Blag	67,4	6,2	
	Umeren	56,8	9,1	
	Težak	36,8	12,3	

*Log rank test; *ACE-27* indeks = Procena komorbiditeta kod odraslih-27 indeks; SE = standardna greška



Grafikon 25. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na komorbiditet definisan *ACE-27* indeksom (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Utvrđeno je da postoji statistički visokoznačajna povezanost ($p < 0,01$) komorbiditeta koji je izmeren *ACE-27* indeksom i stope specifičnog preživljavanja (Tabela 61, 62).

Tabela 62. Poređenje dužine preživljavanja između grupa bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na komorbiditet izmeren *ACE-27* indeksom primenom *log-rank* testa (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Komorbiditet <i>ACE-27</i> indeks	Nema	Blag	Umeren	Težak
	p^*	p^*	p^*	p^*
Nema	-	0,495	0,156	<0,001
Blag	0,495	-	0,355	<0,001
Umeren	0,156	0,355	-	0,006
Težak	<0,001	<0,001	0,006	-

*Log rank test; *ACE-27* indeks = Procena komorbiditeta kod odraslih-27 indeks

Razlika u stopi preživljavanja je statistički značajna ($p < 0,01$) između odsustva pridruženih bolesti i teškog komorbiditeta ($p < 0,001$), blagog i teškog komorbiditeta ($p < 0,001$) i između umerenog i teškog komorbiditeta ($p = 0,006$).

Na osnovu nalaza *ACE-27* indeksa, prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s karcinomom larinksa bez komorbiditeta iznosilo je 50,2 meseca, s blagim komorbiditetom 50,0 meseci, s umerenim komorbiditetom 47,3 meseca i s teškim komorbiditetom 28,7 meseci (Tabela 63).

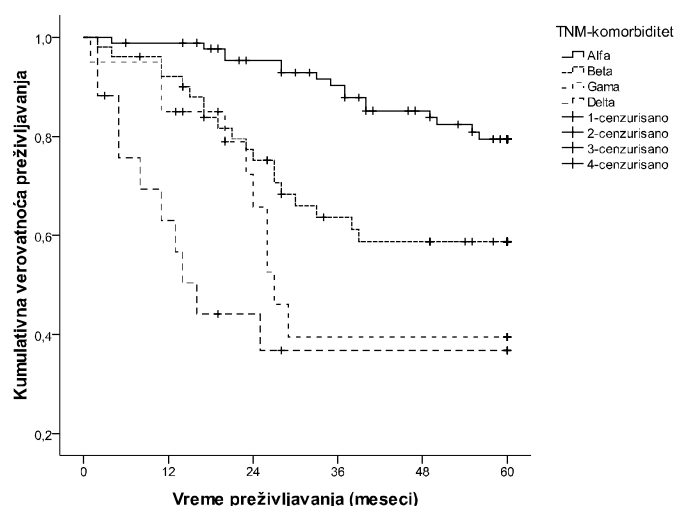
Tabela 63. Prosečno vreme preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na komorbiditet izmeren *ACE-27* indeksom (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje		Vreme preživljavanja (meseci)	<i>SE</i>	95% <i>CI</i>
Komorbiditet <i>ACE-27</i> indeks	Nema	50,2	2,4	45,4 – 54,9
	Blag	50,0	2,1	45,8 – 54,2
	Umeren	47,3	2,9	41,7 – 52,9
	Težak	28,7	6,2	16,5 – 40,8

ACE-27 indeks = Procena komorbiditeta kod odraslih-27 indeks; *SE* = standardna greška; *CI* = interval poverenja

4.4.2.2.9. Specifična stopa petogodišnjeg preživljavanja za sve obolele od planocelularnog karcinoma larinksa u odnosu na stadijum TNM-komorbiditet indeksa (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Poređena je specifična stopa preživljavanja bolesnika s karcinomom larinksa u odnosu na stadijum koji je izmeren TNM-komorbiditet ideksom. Kod stadijuma alfa jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 98,9%, dvogodišnja 95,3%, trogodišnja 90,3%, četvorogodišnja 85,2% i petogodišnja 79,4%. Kod stadijuma beta jednogodišnja stopa preživljavanja je bila 92,1%, dvogodišnja 75,2%, trogodišnja 63,6%, a četvorogodišnja i petogodišnja stopa preživljavanja iznosile su 58,7%. Kod stadijuma gama jednogodišnja stopa preživljavanja je iznosila 85,0%, dvogodišnja 65,8%, a trogodišnja, četvorogodišnja i petogodišnja stopa preživljavanja iznosile su 39,5%. Kod stadijuma delta jednogodišnja stopa preživljavanja je iznosila 63,0%, dvogodišnja 44,1%, a trogodišnja, četvorogodišnja i petogodišnja stopa preživljavanja iznosile su 36,8% (Tabela 64; Grafikon 26).



Grafikon 26. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za plnocelularni karcinom larinksa u odnosu na stadijum TNM-komorbidity indeksa (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Tabela 64. Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na stadijum TNM-komorbidity indeksa (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje		Kumulativna verovatnoća petogodišnjeg preživljavanja (%)	SE (%)	p^*
Stadijum TNM-komorbidity	Alfa	79,4	4,6	< 0,001
	Beta	58,7	7,4	
	Gama	39,5	12,3	
	Delta	36,8	12,3	

*Log rank test; SE = standardna greška

Utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost ($p < 0,01$) stadijuma koji je definisan TNM-komorbidity indeksom i specifične stope preživljavanja (Tabela 64, 65). Razlika u stopi preživljavanja je statistički značajna između alfa i beta stadijuma ($p = 0,002$), između alfa i gama stadijuma ($p < 0,001$), između alfa i delta stadijuma ($p < 0,001$) i između beta i delta stadijuma ($p = 0,011$).

Tabela 65. Poređenje dužine preživljavanja između grupa bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa u odnosu na stadijum TNM-komorbidity indeksa primenom *log-rank* testa (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

TNM-komorbidity	Alfa	Beta	Gama	Delta
	p^*	p^*	p^*	p^*
Alfa	-	0,002	<0,001	<0,001
Beta	0,002	-	0,169	0,011
Gama	<0,001	0,169	-	0,260
Delta	<0,001	0,011	0,260	-

*Log rank test

Prosečno vreme preživljavanja za bolesnike s karcinomom larinksa stadijuma alfa na osnovu nalaza TNM-komorbiditet indeksa iznosilo je 54,9 meseci, stadijuma beta 44,2 meseca, stadijuma gama 36,2 meseca i stadijuma delta 28,7 meseci (Tabela 66).

Tabela 66. Prosečno vreme preživljavanja za planocelularni karcinom larinksa u odnosu na stadijum TNM-komorbiditet indeksa (samo za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa)

Obeležje	Vreme preživljavanja (meseci)	SE	95% CI	
Stadijum TNM-komorbiditet	Alfa	54,9	1,3	52,4 – 57,5
	Beta	44,2	2,9	38,5 – 49,9
	Gama	36,2	4,9	26,6 – 45,9
	Delta	28,7	6,2	16,5 – 40,8

SE = standardna greška; CI = interval poverenja

4.5. Logistička regresiona analiza

Analizirali smo faktore prognoze za petogodišnje ukupno preživljavanje i petogodišnje preživljavanje specifično za planocelularni karcinom larinksa. Pregled prognostičkih faktora i stepen značajnosti prema univarijantnoj Koksovoj regresionoj analizi prikazan je Tabelom 67.

Tabela 67. Prognostički faktori za petogodišnje ukupno* i petogodišnje specifično** preživljavanje za planocelularni karcinom larinksa: rezultati univarijantnog Koksovog proporcionalnog hazardnog regresionog modela

Varijabla	Petogodišnje ukupno* preživljavanje		Petogodišnje specifično** preživljavanje	
	RR (95% IP)	<i>p</i>	RR (95% IP)	<i>p</i>
Uzrast (≥60 god.)	1,03 (0,64-1,64)	0,906	0,81 (0,48-1,38)	0,433
Pol (ženski)	0,98 (0,42-2,25)	0,953	1,03 (0,41-2,59)	0,943
Lokalizacija Ca (glotis)	0,60 (0,37-0,96)	0,032	0,62 (0,36-1,06)	0,079
Stadijum TNM	2,14 (1,68-2,74)	<0,001	2,21 (1,67-2,93)	<0,001
Terapija (hirurgija)	1,25 (0,99-1,58)	0,066	1,26 (0,96-1,64)	0,093
Komorbiditet CCI	1,42 (1,12-1,80)	0,003	1,29 (0,98-1,70)	0,064
Komorbiditet ACE-27	1,59 (1,24-2,04)	<0,001	1,63 (1,22-2,16)	<0,001
TNM-komorbiditet	1,86 (1,50-2,30)	<0,001	1,93 (1,52-2,45)	<0,001

*za sve umrle; **za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa; RR = relativni rizik; IP = interval poverenja; god. = godine; Ca = carcinoma; TNM = tumor-nodus-metastaza;

CCI = Čarlsonov indeks komorbiditeta; *ACE-27* = Procena komorbiditeta kod odraslih-27 indeks

Sva obeležja koja su prema rezultatima univarijantne Koksove regresione analize bila povezana s vremenom preživljavanja kod planocelularnog karcinoma larinksa na nivou značajnosti $p \leq 0,05$, uključena su u model multivarijantne Koksove regresione analize (Tabela 68).

Formirali smo dva multivarijantna Koksova regresiona modela bazirana na indeksima komorbiditeta (*CCI* i *ACE-27*). Multivarijantna Koksova regresiona analiza je pokazala da su komorbiditet stepenovan pomoću *ACE-27* indeksa i TNM sistem bili značajni prognostički faktori za petogodišnje ukupno preživljavanje i preživljavanje specifično za bolest (Tabela 68). Prema multivarijantnoj analizi, komorbiditet stepenovan pomoću *CCI* je bio statistički značajan prognostički faktor za petogodišnje ukupno preživljavanje, kao i TNM stadijum. Međutim, komorbiditet stepenovan pomoću *CCI* nije bio nezavisan faktor za petogodišnje preživljavanje specifično za bolest kao što je to bio TNM stadijum.

Tabela 68. Rezultati Koksovog multivarijantnog modela* za petogodišnje ukupno** preživljavanje i specifično*** preživljavanje za bolest

Model	Varijabla	Petogodišnje ukupno preživljavanje		Petogodišnje specifično preživljavanje	
		RR (95% IP)	<i>p</i>	RR (95% IP)	<i>p</i>
I	<i>CCI</i> komorbiditet	1,28 (1,01-1,62)	0,045	-----	-----
	TNM stadijum	2,06 (1,61-2,63)	<0,001	2,21 (1,67-2,93)	<0,001
II	<i>ACE-27</i> komorbiditet	1,37 (1,07-1,76)	0,012	1,39 (1,05-1,84)	0,020
	TNM stadijum	2,00 (1,56-2,56)	<0,001	2,05 (1,55-2,72)	<0,001

*Finalni korak za *backward Wald method*; **za sve umrle; ***za umrle od planocelularnog karcinoma larinksa; RR = relativni rizik; IP = interval poverenja; *CCI* = Čarlsonov indeks komorbiditeta; -- = nema značajnu predikciju; TNM = tumor-nodus-metastaza; *ACE-27* = Procena komorbiditeta kod odraslih-27 indeks

5. Diskusija

5.1. Petogodišnja stopa preživljavanja bolesnika s karcinomom larinksa

Petogodišnja stopa ukupnog preživljavanja bolesnika s karcinomom larinksa (stadijuma T1-T4) varira u različitim zemljama sveta od 28% u Indiji do preko 50% u zemljama Zapadne Evrope, SAD i Kini (Tabela 69) [1]. Varijacije u stopama preživljavanja između zemalja sveta odražavaju razlike u dijagnostici, lečenju i kvalitetu prikupljenih podataka.

Tabela 69. Standardizovana* stopa petogodišnjeg ukupnog preživljavanja kod obolelih od karcinoma larinksa uzrasta starijeg od 15 god. u izabranim zemljama [1]

Zemlje	Petogodišnja stopa ukupnog preživljavanja (%)
Kina (1990-2001)	68,0
Slovenija (1995-1999)	64,8
Engleska (1995-1999)	63,9
Španija (1995-1999)	63,8
Austrija (1995-1999)	63,6
Južna Koreja (1990-2001)	62,0
Švajcarska (1995-1999)	61,5
SAD (1999-2006)	61,3
Danska (1995-1999)	59,1
Belgija (1995-1999)	58,7
Nemačka (1995-1999)	58,5
Poljska (1995-1999)	47,9
Tajland (1990-2001)	36,0
Indija (1990-2001)	28,0

*Stope preživljavanja su standardizovane prema uzrastu. Stope preživljavanja za Aziju i Afriku su za osobe uzrasta 0-74 god.

U našem istraživanju, petogodišnja stopa ukupnog preživljavanja je 58,4%, a petogodišnja stopa specifičnog preživljavanja 65,4%. Petogodišnja stopa ukupnog preživljavanja kod bolesnika s karcinomom glotisa je značajno viša ($p < 0,05$) u odnosu na stopu preživljavanja kod bolesnika s karcinomom supraglotisa. Nije postojala statistički značajna razlika u stopi petogodišnjeg ukupnog i specifičnog preživljavanja u odnosu na uzrast (mlađi od 60 godina i 60 i više godina). Takođe, nije postojala značajna razlika u stopi petogodišnjeg ukupnog i specifičnog preživljavanja između polova, kao i u stopi petogodišnjeg specifičnog preživljavanja u odnosu na lokalizaciju primarnog karcinoma larinksa (supraglotis/glottis).

5.2. Distribucija komorbiditeta

Uobičajen izbor terapijskog protokola za bolesnike s karcinomom larinksa se zasniva na veličini tumora, pojavi regionalnih i udaljenih metastaza, a prognoza maligne bolesti je zasnovana na ovim kriterijumima. Indeksi komorbiditeta najpre identifikuju prisustvo pridružene bolesti, a zatim dodaju stepen težine tim oboljenjima. Težina oboljenja je zasnovana na relativnom riziku umiranja i korišćena je da pokaže da nemaju sva pridružena oboljenja isti uticaj na ukupan stepen komorbiditeta. Uključivanjem komorbiditeta u stadijum bolesti, lekari bi mogli preciznije da daju prognozu bolesti.

Paleri i sar. [85] su istraživali pridružene bolesti primenom *ACE-27* indeksa kod 180 bolesnika s karcinomom larinksa (T1-T4). Autori su pokazali da kod 116/180 bolesnika (64,4%) postoje pridružene bolesti i to najčešće kardiovaskularne (44%) i respiratorne (24%). Stope prevalencije komorbiditeta iznosile su: bez komorbiditeta 35,6%, blag komorbiditet 31,1%, umeren komorbiditet 22,2% i težak komorbiditet 11,1%. Od 116 bolesnika s pridruženim bolestima, kod 25,8% komorbidna oboljenja su bila prisutna u dva ili više sistema organa.

Chen i sar. [82] su proučavali komorbiditet primenom *ACE-27* indeksa kod 182 bolesnika s uznapređovalim planocelularnim karcinomom larinksa (T3, T4). Stope prevalencije komorbiditeta iznosile su: bez komorbiditeta 36%, blag komorbiditet 29%, umeren komorbiditet 23% i težak komorbiditet 12%.

Castro i sar. [81] su merili komorbiditet kod 90 bolesnika s karcinomom larinksa (T1-T4) primenom dva indeksa komorbiditeta: *ACE-27* (bez komorbiditeta 21,1%, blag komorbiditet 62,2%, umeren komorbiditet 7,8% i težak komorbiditet 8,9%) i *CCI* (bez komorbiditeta 34,4%, blag komorbiditet 53,4%, umeren i težak komorbiditet 12,2%).

Sabin i sar. [88] su primenili *CCI* u kohorti od 152 bolesnika s malignim tumorom larinksa (T1-T4). Čarlsonov skor komorbiditeta je bio nizak kod 126 bolesnika (83%) i visok kod 26 (17%).

Naše stope komorbiditeta stepenovane pomoću *ACE-27* indeksa i *CCI* bile su slične kao i kod drugih autora [81, 82, 85, 88]. U poređenju s drugim autorima, naši rezultati su

pokazali (koristeći *ACE-27* indeks komorbiditeta) da je 66,7% naših bolesnika imalo pridružene bolesti, a 27,1% njih je imalo više od jedne pridružene bolesti u vreme dijagnoze malignog tumora larinksa. Tokom prikupljanja podataka, našli smo i druga oboljenja koja su mogla da utiču na preživljavanje, ali nisu mogla da budu izmerena pomoću *CCI*. Ova oboljenja su bila hipertenzija, koronarna bolest, aritmije, bolest vena, pankreatitis, zloupotreba alkohola, psihijatrijska oboljenja i gojaznost. Za ove bolesnike, to je moglo da rezultuje nižim *CCI* skorom.

5.3. Komorbiditet, uzrast i lokalizacija tumora u larinksu

Chen i sar. [82] su pokazali značajnu povezanost između komorbiditeta i uzrasta bolesnika. Bolesnici koji su bili stariji od 70 godina imali su veći komorbiditet u poređenju s mlađim.

Paleri i sar. [80] su izvestili da je značajno veći komorbiditet kod osoba starijih od 65 godina u poređenju s mlađim.

U našoj studiji, bolesnici uzrasta 60 i više godina nisu imali značajno veći komorbiditet u odnosu na mlađe bolesnike.

Paleri i sar. [80] su pokazali po prvi put značajno veći komorbiditet kod malignog tumora supraglotisa u odnosu na maligni tumor glotisa. Važan nalaz u okviru opisane studije je bio da komorbiditet ima veći i statistički značajan uticaj na preživljavanje u odnosu na TNM stadijum. Kod bolesnika s karcinomom glotisa povišen komorbiditet je bio samo u uznapredovalim stadijumima maligne bolesti u odnosu na bolesnike s karcinomom supraglotisa kod kojih je distribucija komorbiditeta između početnih i uznapredovalih stadijuma ujednačena. Veći stepen komorbiditeta kod bolesnika s karcinomom supraglotisa može da bude razlog loše prognoze bolesti.

Naši nalazi su saglasni s izveštajem *Paleri* i sar. [80] da je statistički značajno veći stepen komorbiditeta ($p < 0,01$) kod bolesnika s karcinomom supraglotisa u odnosu na bolesnike s karcinomom glotisa.

5.4. Komorbiditet i preživljavanje

Povezanost komorbiditeta i preživljavanja kod bolesnika s malignim tumorom larinksa je utvrđena u nekoliko studija.

Sabin i sar. [88] su izvestili da bolesnici s teškim stepenom komorbiditeta imaju značajno lošije preživljavanje u odnosu na bolesnike s blagim stepenom komorbiditeta.

Chen i sar. [82] su takođe pokazali značajnu povezanost između komorbiditeta i petogodišnjeg preživljavanja, kao i komorbiditeta i ukupnog preživljavanja. Bolesnici s umerenim ili teškim komorbiditeom su imali značajno lošije ukupno preživljavanje i lošije petogodišnje preživljavanje u odnosu na one bolesnike bez ili s blagim komorbiditetom. Međutim nije bilo značajne razlike između komorbiditetnih grupa u odnosu na specifično preživljavanje za bolest.

Singh i sar. [90] su pokazali da je specifično preživljavanje značajno lošije kod bolesnika s uznapredovalim komorbiditetom u poređenju s bolesnicima koji su imali nizak stepen komorbiditeta.

Naši nalazi su u saglasnosti s rezultatima *Singh* i sar. [91] gde je navedeno da su česte kontrole posebno važne za bolesnike s uznapredovalim komorbiditetom u cilju ranijeg otkrivanja recidiva tumora.

5.5. Preporuke za indeks komorbiditeta kod bolesnika s karcinomom larinksa

Singh i sar. [90, 91] su poredili *CCI* u odnosu na modifikovani *KFI* u kohorti bolesnika mlađih od 45 godina koji su imali rak glave i vrata. Za oba indeksa je nađeno da su prognostički indikatori specifičnog preživljavanja za bolest. Međutim, *CCI* je bilo lakše primeniti u retrospektivnoj analizi podataka u odnosu na modifikovani *KFI*. Dok primena *CCI* zahteva samo podatke o bolesti određenog sistema organa, dotle je za primenu *ACE-27* indeksa potrebno značajno više podataka kao što su to detaljniji uvid u tok bolesti i nalazi dodatnih pregleda. *CCI* ne uzima u razmatranje težinu komorbidne bolesti, već samo njeno prisustvo ili odsustvo [86].

Opšti i specifični indeksi komorbiditeta omogućavaju značajne informacije za prognozu osnovne bolesti. U našoj studiji, specifični indeks (*ACE-27*) se pokazao boljim u odnosu na opšti indeks (*CCI*) komorbiditeta. Naši nalazi su u saglasnosti sa *Hall* i sar. [92] koji su poredili četiri validna indeksa (*CCI*, *CIRS*, *KFI* i *ICD*) i našli da je *KFI* najbolji indeks za bolesnike.

Nasuprot tome, *Picirillo* i sar. [93] su našli da su se specifični indeksi komorbiditeta (*WUHNCI* i *HNCI*) i opšti indeksi komorbiditeta (*CCI* i *KI*) pokazali jednako dobrim u kohorti starijih bolesnika s rakom glave i vrata.

U našoj studiji, *Kappa* statistika je otkrila dobar nivo slaganja komorbiditeta kod istraživača (unutar-ispitivačka pouzdanost), kao i između dva različita istraživača (međuispitivačka pouzdanost), primenom *CCI* i *ACE-27* indeksa. U odnosu na naše nalaze, predlažemo primenu *ACE-27* indeksa u cilju prikaza komorbiditeta kod bolesnika s karcinomom larinksa.

5.6. Komorbiditet kao nezavisan faktor prognoze kod bolesnika s malignim tumorom larinksa

Sabin i sar. [88] su izvestili da je *CCI* nezavisan faktor prognoze za ukupno preživljavanje i ukazali da su neophodna dalja istraživanja koja bi potvrdila značaj komorbiditeta za preživljavanje u cilju kombinovanja komorbiditeta i TNM stadijuma radi tačnije prognoze preživljavanja.

Castro i sar. [81] su sprovedli retrospektivnu studiju kojom su obuhvatili 90 bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa (T1-T4) i našli primenom multivarijantne analize da su komorbiditet i TNM stadijum bili identifikovani kao nezavisni prognostički faktori za ukupno preživljavanje.

Chen i sar. [82] su pokazali značaj komorbiditeta u terapiji i ishodu lečenja 182 bolesnika sa T3 ili T4 planocelularnim karcinomom larinksa. Analiza prognostičkih faktora za ukupno i specifično preživljavanje je pokazala da je komorbiditet bio nezavisan

faktor prognoze ukupnog preživljavanja, ali ne i specifičnog preživljavanja. Specifično preživljavanje je bilo određeno T i N stadijumom. Ovaj nalaz ukazuje da bolesnici s uznapredovalim rakom larinksa verovatnije umiru od drugih uzroka nego što je to maligni tumor larinksa.

Montero i sar. [94] su ispitali uticaj komorbiditeta kod 99 bolesnika s lokalno uznapredovalim malignim tumorom larinksa i/ili hipofarinksa koji su lečeni kombinovanim terapijskim protokolom. Među svim analiziranim varijablama: uzrast, lokalizacija tumora, TNM stadijum i komorbiditet su imali uticaj na preživljavanje. U multivarijantnoj analizi, TNM stadijum, odgovor na neoadjuvantnu hemioterapiju i komorbiditet (RR=1,55 za ukupno preživljavanje i RR=1,44 za specifično preživljavanje) su bila tri nezavisna faktora prognoze za ukupno i specifično preživljavanje (Tabela 70).

Tabela 70. Rezime publikovanih studija o komorbiditetu kod bolesnika s karcinomom larinksa

Autori	Broj bolesnika	Primenjeni indeks	Referentna varijabla za RR	RR (95% CI) izračunat za UP	Druge varijable koje su analizirane
Sabin et al. [88]	152	<i>CI</i>	Nizak stepen komorbiditeta	1,57 (1,18-2,08)	Stadijum TNM
Chen et al. [82]	182	<i>ACE 27</i>	Nema i blag komorbiditet	2,30 (1,40-3,60)	Uzrast, simptomi (farinks), stadijum N, recidiv, degluticija
Paleri et al. [80]	180	<i>ACE 27</i>	Nema komorbiditet	Umeren: 6,59 (2,53-17,14) Težak: 13,55 (4,81-38,15)	Uzrast, stadijum TNM
Alho et al. [95]	93	<i>CI</i>	Čarlsonov skor ≤ 2	5,0 (2,3-11)	Uzrast, lokalizacija tumora (jezik, farinks), stadijum TNM
Castro et al. [81] ^b	90	<i>CIRS</i>	Nema komorbiditet	2,4 (1,1-4,9)	Uzrast, pol, stadijum TNM, terapija (hirurgija, hirurgija+RT)
Montero et al. [94] ^a	99	<i>WUHNCI</i>	Nema komorbiditet	1,55 (1,09-2,21)	Uzrast, stadijum TNM, lokalizacija tumora (hipofarinks), konzumiranje alkohola, pušenje cigareta, socijalna situacija, hemoglobin, diferentovanost tumora, odgovor na indukcionu hemioterapiju, p53 i Ki-67 pozitivan
Nešić et al. [96]	177	<i>ACE 27</i> <i>CI</i>	Nema komorbiditet	ACE 27: 1,37 (1,07-1,76) CI: 1,28 (1,01-1,62)	Uzrast, pol, stadijum TNM, terapija (hirurgija, hirurgija+RT)

UP- ukupno preživljavanje

a Uključuje i maligni tumor hipofarinksa

b Takođe korišćeni *ACE 27*, *WUHNCI*, *KFC*, *CI*, *ICED* i *ATC*, svi značajni prema univarijantnoj analizi, ali ne i prema multivarijantnoj analizi

Naša studija je pokazala da komorbiditet definisan pomoću *ACE-27* indeksa i TNM stadijum su nezavisni prognostički faktori, prema Koksovoj regresionoj analizi, za petogodišnje ukupno i specifično preživljavanje.

Pored direktnog uticaja na preživljavanje, težak komorbiditet takođe može da ima prognostički uticaj menjajući terapiju [81]. Zbog toga, prisustvo prognostičkog komorbiditeta uvodi koncept peronalizovane medicine za uspešno lečenje malignog tumora [97].

U budućnosti, studije bez komorbiditeta prilikom poređenja rezultata između medicinskih centara imaće slabost, jer se do sada komorbiditet mogao koristiti tačno ili netačno kao izgovor za loš uspeh lečenja [87]. Stoga, komorbiditet je prognostički značajniji ako je uticaj tumora mali. S druge strane, u situaciji gde je tumor uznapredovao ili je agresivan, a prognoza je loša, informacije o komorbiditetu je manje važna. Komorbiditet može, u bliskoj budućnosti, da postane standardna dopuna TNM sistemu. Dalje studije su neophodne da bi potvrdile uticaj komorbiditeta za preživljavanje.

6. Zaključak

1. Studijom je obuhvaćeno 177 bolesnika (162 muškarca i 15 žena) s planocelularnim karcinomom larinksa, prosečne starosti $58,7 \pm 9,6$ god. (raspon 18-81 god.), lečenih u Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u periodu od 01.01.2000. do 31.12.2003. godine.
2. Procenat bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa i komorbiditetom je iznosio 40,1% prema *CCI* i 66,7% prema *ACE-27* indeksu.
3. Prema *CCI* i *ACE-27* indeksu, najčešće pridružene bolesti kod bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa bile su kardiovaskularne (40,3% i 53,1%), respiratorne (27,8% i 15,6%) i gastrointestinalne (14,4% i 8,8%).
4. Kod bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa i komorbiditetom, dva i više komorbideta imalo je 25,4% bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa prema *CCI* i 27,1% prema *ACE-27* indeksu.
5. Težak stepen komorbiditeta je bio zastupljen kod 5,6% bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa prema *CCI* i kod 9,6% prema *ACE-27* indeksu.
6. Bolesnici s karcinomom supraglotisa su imali značajno veći ($p < 0,01$) stepen težine komorbiditeta u odnosu na bolesnike s karcinomom glotisa. Kod 33,3% bolesnika s karcinomom supraglotisa je bio prisutan umeren do težak stepen komorbiditeta prema *CCI* i kod 40,0% prema *ACE-27* indeksu. Kod 20,5% bolesnika s karcinomom glotisa je bio zabeležen umeren do težak stepen komorbiditeta prema *CCI* i kod 23,9% prema *ACE-27* indeksu.
7. Bolesnici s karcinomom glotisa imali su značajno višu ($p < 0,05$) stopu petogodišnjeg ukupnog preživljavanja (64,8%) u odnosu na bolesnike s karcinomom supraglotisa (45,1%).
8. Bolesnici bez komorbiditeta i s blagim komorbiditetom u odnosu na bolesnike s umerenim i teškim komorbiditetom, prema *ACE-27* indeksu, su imali značajno duže

($p < 0,01$) petogodišnje ukupno (65,4% u odnosu na 41,7%) i specifično (71,8% u odnosu na 49,7%) preživljavanje za planocelularni karcinom larinksa.

9. Prema rezultatima univarijantne Koksove regresione analize stadijum TNM, komorbiditet prema *ACE-27* indeksu i TNM-komorbiditet su značajno bili povezani s petogodišnjim ukupnim i specifičnim preživljavanjem za planocelularni karcinom larinksa.

10. Prema rezultatima multivarijantne Koksove regresione analize nezavisni faktori prognoze za ukupno petogodišnje preživljavanje bolesnika s planocelularnim karcinomom larinksa su komorbiditet izmeren prema *CCI* i *ACE-27* indeksu i stadijum TNM.

11. Prema rezultatima multivarijantne Koksove regresione analize nezavisni faktori prognoze za petogodišnje specifično preživljavanje za planocelularni karcinom larinksa su komorbiditet izmeren prema *ACE-27* indeksu i stadijum TNM.

Buduće prospektivne studije trebalo bi da uključe komorbiditet kao faktor prognoze za preživljavanje bolesnika s karcinomom larinksa, a kao instrument izbora u cilju merenja komorbiditeta predlaže se primena *ACE-27* indeksa. Stoga, primena kombinovane komorbiditet-TNM klasifikacije za planocelularni karcinom larinksa bila bi opravdana u cilju pouzdanijeg predviđanja dužine preživljavanja.

7. Literatura

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM, eds. GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from <http://globocan.iarc.fr>
2. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(2): 541-50.
3. Miljuš D, Živković S, Božić Z, eds. Cancer incidence and mortality in Central Serbia 2009. Cancer registry of Central Serbia: Report No. 11. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia “Dr. Milan Jovanovic-Batut”; 2011 (in Serbian).
4. Vukičević A, Miljuš D, Živković S, eds. Cancer incidence and mortality in Central Serbia 1999. Cancer registry of Central Serbia: Report No. 1. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia “Dr. Milan Jovanovic-Batut”; 2002. (in Serbian)
5. Vukičević A, Miljuš D, Živković S, eds. Cancer incidence and mortality in Central Serbia 2000. Cancer registry of Central Serbia: Report No. 2. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia “Dr. Milan Jovanovic-Batut”; 2004. (in Serbian)
6. Vukičević A, Miljuš D, Živković S, eds. Cancer incidence and mortality in Central Serbia 2001. Cancer registry of Central Serbia: Report No. 3. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia “Dr. Milan Jovanovic-Batut”; 2005. (in Serbian)
7. Miljuš D, Vukičević A, Živković S, eds. Cancer incidence and mortality in Central Serbia 2002. Cancer registry of Central Serbia: Report No. 4. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia “Dr. Milan Jovanovic-Batut”; 2005. (in Serbian)
8. Miljuš D, Vukičević A, Živković S, eds. Cancer incidence and mortality in Central Serbia 2003. Cancer registry of Central Serbia: Report No. 5. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia “Dr. Milan Jovanovic-Batut”; 2006. (in Serbian)

9. Miljuš D, Živković S, eds. Cancer incidence and mortality in Central Serbia 2004. Cancer registry of Central Serbia: Report No. 6. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia "Dr. Milan Jovanovic-Batut"; 2007. (in Serbian)
10. Miljuš D, Živković S, eds. Cancer incidence and mortality in Central Serbia 2005. Cancer registry of Central Serbia: Report No. 7. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia "Dr. Milan Jovanovic-Batut"; 2008. (in Serbian)
11. Miljuš D, Živković S, eds. Cancer incidence and mortality in Central Serbia 2006. Cancer registry of Central Serbia: Report No. 8. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia "Dr. Milan Jovanovic-Batut"; 2009. (in Serbian)
12. Miljuš D, Živković S, eds. Cancer incidence and mortality in Central Serbia 2007. Cancer registry of Central Serbia: Report No. 9. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia "Dr. Milan Jovanovic-Batut"; 2010. (in Serbian)
13. Miljuš D, Živković S, eds. Cancer incidence and mortality in Central Serbia 2008. Cancer registry of Central Serbia: Report No. 10. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia "Dr. Milan Jovanovic-Batut"; 2010. (in Serbian)
14. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. (eds.). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. Bethesda: National Cancer Institute; 2011. Available from http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/
15. Bosetti C, Garavello W, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in laryngeal cancer mortality in Europe. *Int J Cancer* 2006; 119(3): 673-81.
16. Mendenhall WM, Million RR, Stringer SP, Cassis NJ. Squamous cell carcinoma of the glottic larynx: a review emphasizing the University of Florida Philosophy. *South Med J* 1999; 92(4): 385-93.
17. Wilson AJ. What is the evidence that gastroesophageal reflux is involved in the etiology of laryngeal cancer? *Curr Opin in Otolaryngol Head and Neck Surg* 2005; 13(2): 97-100.

18. Brouha X, Tromp D, Hordijk GJ, Winnubst J, De Leeuw R. Role of alcohol and smoking in diagnostic delay of head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2005; 125(5): 552-6.
19. Bray I, Brennan P, Boffetta P. Projections of alcohol- and tobacco-related cancer mortality in Central Europe. *Int J Cancer* 2000; 87(1): 122-8.
20. Maier H, Tisch M, Kyrberg H, Conradt C, Weidauer H. Occupational hazardous substance exposure and nutrition. Risk factors for mouth, pharyngeal and laryngeal carcinomas. *HNO* 2002; 50(8): 743-52.
21. Venuti A, Manni V, Morello R, De Marco F, Marzetti F, Marcante ML. Physical state and expression of human papillomavirus in laryngeal carcinoma and surrounding normal mucosa. *J Med Virol* 2000; 60(4): 396-402.
22. Riboli E, Kaaks R, Estève J. Nutrition and laryngeal cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7(1): 147-56.
23. Galli J, Cammarota G, Volante M, De Corso E, Almadori G, Paludetti G. Laryngeal carcinoma and laryngo-pharyngeal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006; 26(5): 260-3.
24. Mumović G. Dysphonia treatment after partial laryngectomy by larynx compression [dissertation]. Novi Sad: Univesity of Novi Sad, Medical faculty; 2008. (in Serbian)
25. Koufman JA, Burke AJ. The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 1997; 30(1): 1-19.
26. Hoffman M, Gottschlich S, Gorogh T, Lohrey C, Schwarz E, Ambrosch P, et al. Human papilloma virus in lymph node neck metastases of head and neck cancers. *Acta Otolaryngol* 2005; 125(4): 415-21.

27. Wilson AJ. What is the evidence that gastroesophageal reflux is involved in the etiology of laryngeal cancer? *Curr Opin in Otolaryngol Head and Neck Surg* 2005; 13: 97-100.
28. Shapiro JA, Jacobs EJ, Thun MJ. Cigar smoking in men and risk of death from tobacco-related cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(4): 333-7.
29. Calgaro N, Marioni G, Blandamura S, Giacomelli S, Stramare R, Bertolin A, et al. P27 and MIB 1 expression is related to malignancy recurrence in laryngeal carcinoma treated with partial laryngectomy: preliminary results. *J Otolaryngol* 2007; 36(2): 98-105.
30. Koynova DK, Tsenova VS, Toncheva DI. Tissue microarray analysis of C-MYC oncogene copy number changes in larynx carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005; 67(2): 92-5.
31. Chung KY, Mukhopadhyay T, Kim J et al. Discordant p53 gene mutations in primary head and neck cancers and corresponding second primary cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Res* 1993; 53: 1676-83.
32. *Surgical Pathology of the head and neck*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 2001: 113-209.
33. Katić V, Prgomet D, eds. *Zloćudni tumori grkljana. Otorinolaringologija i kirurgija glave i vrata*. Zagreb: Ljevak, 2009: 293-9; 302-5.
34. Jović RM, ed. *Larinks. Anatomija larinksa. U: Otorinolaringologija. Hirurgija glave i vrata*. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 2006: 246-51.
35. Brown S. *Otolaryngology: laryngology and head and neck surgery*. Oxford: John Hibbert Reed Educational and Professional Publishing Ltd; 1997.
36. Đukić V, Nešić V. *Hirurška anatomija i fiziologija larinksa*. *Acta Clinica* 2008; 8(3): 21-47.

37. Tucker MH. The larynx. 2nd ed. Stuttgart-New York: Thieme Medical Publishers Inc; 1993.
38. Adams J, Gross N, Riddle S, Andersen P, Cohen JJ. An external landmark for the anterior commissure. *Laryngoscope* 1999; 109(7 Pt 1) :1134-6.
39. Kirchner AJ. Atlas on the surgical anatomy of laryngeal cancer. San Diego-London: Singular Publishing Group Inc; 1998.
40. Janfaza P, Montgomery WW, Randolph GW. Anterior regions of the neck. The larynx and trachea. In: Janfaza P, Nadol JB, Jr, Galla RJ, Fabian RL, Montgomery WW, eds. *Surgical anatomy of the head and neck*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001: 639-74.
41. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edn. New York: Springer; 2010: 1-28; 57-68.
42. Krejović MB. Značaj izbora hirurške metode u lečenju zloćudnih izraštaja larinksa [disertacija]. Beograd: Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet; 1981.
43. Rucci L, Gammarota L, Gallo O. Carcinoma of the anterior commissure of the larynx: II. Proposal of a new staging system. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996; 105(5): 391-6.
44. De Vincentis M, Minni A, Gallo A. Supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy (CHP) in treatment of laryngeal cancer: a functional and oncologic experience. *Laryngoscope* 1996; 106(9): 1108-14.
45. Bernes L. *Surgical Pathology of the head and neck*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2001: 113-209.
46. Petrović Ž. Značaj procene lokalne i regionalne proširenosti supraglotisnih karcinoma larinksa u planiranju terapije [doktorska disertacija]. Beograd: Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet; 1986.

47. Calhoun HK, Wax KM, Eibling ED. Expert guide to otolaryngology. Philadelphia: ACP; 2001: 326-30.
48. Dahm JD, Sessions GD, Randal CP, Harvey J. Primary subglottic cancer. *Laryngoscope* 1998; 108(5): 741-5.
49. Kocaturk S, Han U, Yilmazer D, Onal B, Erkam U. A histopathological study of thyroarytenoid muscle invasion in early (T1) glottic carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132(4): 581-3.
50. Szmeja Z, Leszczynska M. Voice function in patients after extended fronto-lateral laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256(8): 418-22.
51. Baletić N, Petrović Ž, Maličević H. Novi trendovi u endoskopskoj dijagnostici tumora larinksa. *Srp Arh Celo Lek* 2003; 131(3-4): 182-5.
52. Baletic N, Petrovic Z, Pendjer I, Malicevic H. Autofluorescent diagnostics in laryngeal pathology. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261(5): 233-7.
53. Lee M, Ramaswamy RM, Lilien LD, Nathan OC. Unilateral vocal cord paralysis causes contralateral false-positive positron emission tomography scans of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114(3): 202-6.
54. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, Lonneux M, Hamoir M, Reyckler H, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology* 2004; 233(1): 93-100.
55. Gordin A, Daitzchman M, Doweck I, Yefremov N, Golz A, Keidar Z, et al. Fluorodeoxyglucosepositron emission tomography/computed tomography imaging in patients with carcinoma of the larynx: diagnostic accuracy and impact on clinical management. *Laryngoscope* 2006; 116(2): 273-8.

56. Remacle M, Van Haverbeke C, Eckel H, Bradlez P, Chevalier D, Djukic V, et al. Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies. *Eur Arch Otorhinolayngol* 2007; 264(5): 499-504.
57. Olias J, ed. *Surgery of the Larynx. Atlas of Surgical Techniques. Dissection Guide.* Queluz: I.L. Servicos Graficos, Lda; 2004: 100.
58. Montgomery WW. *Surgery of the larynx, trachea, oesophagus and neck.* Philadelphia: Saunders; 2002.
59. Jović R. Uticaj resekcije laringofaringealnih struktura kod malignih tumora larinksa na funkciju gutanja [disertacija]. Novi Sad: Univerzitet u Novom sadu: Medicinski fakultet; 1998.
60. Petrović Ž, Đorđević V, Nešić V. Hirurška terapija supraglotisnog karcinoma. Supraglotisna laringektomija. *Med Pregl* 2008; 61(5-6): 242-6.
61. Petrović Ž, Krejović B, Đukić V, Stanković P. Primary surgical treatment for carcinoma of the larynx: influence of the local invasion. *J Laryng Otol* 1991; 105(5): 353-5.
62. Petrović Ž, Krejović B, Janošević S. Occult metastases from supraglottic laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol* 1997; 22(6): 522-4.
63. Petrović Ž, Krejović B, Trivić A, Milovanović J. Lateral neck dissection for N0 neck supraglottic carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Serb* 2000; 1: 771-4.
64. Chawla S, Carney AS. Organ preservation surgery for laryngeal cancer. *Head Neck Oncol* 2009; 1: 12.
65. Montgomery WW. *Surgery of the larynx, trachea, oesophagus and neck.* Philadelphia: Saunders; 2002.
66. Pearson BW, Woods RD, Hartman DE. Extended hemilaryngectomy for T3 glottic carcinoma with preservation of speech and swallowing. *Laryngoscope* 1980; 90(12): 1950-1.

67. Pradhan AS, D'Cruz KA, Pai SP, Mohiyuddin A. Near-total laryngectomy in advanced laryngeal and pyriform cancers. *Laryngoscope* 2002; 112(2): 357-80.
68. Jović MR, Swoboda H. "Near-total" laringektomija po Pearsonu: radikalni operativni zahvat sa čuvanjem fonatorne funkcije larinksa. *Med Pregl* 2002; 55(11-12): 481-4.
69. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117(6): 601-5.
70. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. American Head and Neck Society; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(7): 751-8.
71. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134(5): 536-8.
72. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluation the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis* 1974; 27(7): 387-404.
73. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-83.
74. Piccirillo JF, Wells CK, Sasaki CT, Feinstein AR. New clinical severity staging system for cancer of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103(2): 83-92.
75. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1968; 16(5): 622-6.

76. Greenfield S, Apolone G, McNeil BJ, Cleary PD. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement. Comorbidity and outcomes after hip replacement. *Med Care* 1993; 31(2): 141-54.
77. Klabunde CN, Potosky AL, Legler JM, Warren JL. Development of a comorbidity index using physician claims data. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(12): 1258-67.
78. Piccirillo JF, Creech C, Zequeira R, Anderson S, Johnston AS. Inclusion of comorbidity into oncology data registries. *J Regist Manage* 1999; 26(2): 66-70.
79. Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000; 110(4): 593-602.
80. Paleri V, Wight RG, Davies GR. Impact of comorbidity on the outcome of laryngeal squamous cancer. *Head Neck* 2003; 25(12): 1019-26.
81. Castro MA, Dedivitis RA, Ribeiro KC. Comorbidity measurement in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007; 69(3): 146-52.
82. Chen AY, Matson LK, Roberts D, Goepfert H. The significance of comorbidity in advanced laryngeal cancer. *Head Neck* 2001; 23(7): 566-72.
83. Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(10): 1172-9.
84. Reid BC, Alberg AJ, Klassen AC, Rozier RG, Garcia I, Winn DM, et al. A comparison of three comorbidity indexes in a head and neck cancer population. *Oral Oncol* 2002; 38(2): 187-94.

85. Paleri V, Narayan R, Wight RG. Descriptive study of the type and severity of decompensation caused by comorbidity in a population of patients with laryngeal squamous cancer. *J Laryngol Otol* 2004; 118(7): 517-21.
86. Paleri V, Wight RG. Applicability of the adult comorbidity evaluation - 27 and the Charlson indexes to assess comorbidity by notes extraction in a cohort of United Kingdom patients with head and neck cancer: a retrospective study. *J Laryngol Otol* 2002; 116(3): 200-5.
87. Paleri V, Wight RG. A cross-comparison of retrospective notes extraction and combined notes extraction and patient interview in the completion of a comorbidity index (ACE-27) in a cohort of United Kingdom patients with head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 2002; 116(11) :937-41.
88. Sabin SL, Rosefeld RM, Sundaram K, Har-El G, Lucente FE. The impact of comorbidity and age on survival with laryngeal cancer. *Ear Nose Throat J* 1999; 78(8): 578, 581-4.
89. Datema FR, Ferrier MB, van der Schroeff MP, Baatenburg de Jong RJ. Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. *Head Neck* 2010; 32(6): 728-36.
90. Singh B, Bhaya M, Zimbler M, Stern J, Roland JT, Rosenfeld RM et al. Impact of comorbidity on outcome of young patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 1998; 20(1): 1-7.
91. Singh B, Bhaya M, Stern J, Roland JT, Zimbler M, Rosenfeld RM et al. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: a multi-institutional study. *Laryngoscope* 1997; (11 Pt 1): 1469-75.
92. Hall SF, Rochon PA, Streiner DL, Paszat LF, Groome PA, Rohland SL. Measuring comorbidity in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2002; 112(11): 1988-96.

93. Piccirillo JF, Spitznagel EL Jr, Vermani N, Costas I, Schnitzler M. Comparison of comorbidity indices for patients with head and neck cancer. *Med Care* 2004; 42(5): 482-6.
94. Montero EH, Trufero JM, Romeo JA, Terré FC. Comorbidity and prognosis in advanced hypopharyngeal-laryngeal cancer under combined therapy. *Tumori* 2008; 94(1): 24-9.
95. Alho OP, Hannula K, Luukkala A, Teppo H, Koivunen P, Kantola S. Differential prognostic impact of comorbidity in head and neck cancer. *Head Neck*. 2007; 29(10): 913-8.
96. Nestic VS, Petrovic ZM, Sipetic SB, Jesic SD, Soldatovic IA, Kastratovic DA. Comparison of the Adult Comorbidity Evaluation 27 and the Charlson Comorbidity indices in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol* 2012; 126(5): 516-24.
97. Cascorbi I. The promises of personalized medicine. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(8): 749-54.

8. Prilog

Prilog 1. Čarlsonov indeks komorbiditeta (*Charlson Comorbidity Index – CCI*) [73]
 Ukupan broj bodova jednak je skoru. Npr. dijabetes (1) i limfom (2) = ukupan skor (3)

Bodovi dodeljeni za oboljenja	Oboljenja
1	Infarkt miokarda
1	Insuficijencija srca
1	Bolest perifernih krvnih sudova
1	Cerebrovaskularna bolest
1	Demencija
1	Hronična bolest pluća
1	Bolest vezivnog tkiva
1	Ulkusna bolest
1	Blago oboljenje jetre
1	Dijabetes
2	Hemiplegija
2	Umereno ili teško oboljenje bubrega
2	Dijabetes sa komplikacijama
2	Bilo koji tumor
2	Leukemija
2	Limfom
3	Umereno ili teško oboljenje jetre
6	Metastatski solidni tumor
6	Sindrom stečene imunodeficijencije

Prilog 2. **PROCENA KOMORBIDITETA KOD ODRASLIH – 27 indeks** [83]

Ubedljivo komorbidno oboljenje	Stepen 3 Teška dekompenzacija	Stepen 2 Umerena dekompenzacija	Stepen 1 Blaga dekompenzacija
Kardiovaskularni sistem			
Infarkt miokarda (IM)	D IM ≤ 6 meseci	D IM > 6 meseci	D Stari IM potvrđen EKG-om, nepoznate starosti
Angina / bolest koronarnih arterija	D Nestabilna angina	D Hronična angina uz naprezanje D Nedavni (≤ 6 meseci) baj-pas graftom koronarnih arterija (BGKA) ili perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTKA) D Nedavni (≤ 6 meseci) koronarni stent	D EKG ili dokaz stres testom ili dokaz kateterizacijom koronarne bolesti bez simptoma D Angina pektoris koja ne zahteva hospitalizaciju D BGKA ili PTKA (>6 meseci) D Koronarni stent (>6 meseci)
Kongestivna insuficijencija srca (KIS)	D Hospitalizacija zbog KIS tokom proteklih 6 meseci D Ejekciona frakcija < 20%	D Hospitalizacija zbog KIS >6 meseci D KIS sa dispnejom koja ograničava aktivnosti	D KIS sa dispnejom koja je odgovorila na lečenje D Dispneja pri naporu D Paroksizmalna noćna dispneja (PND)
Aritmije	D Ventrikularna aritmija ≤ 6 meseci	D Ventrikularna aritmija > 6 meseci D Hronična atrijalna fibrilacija ili flater D Pejsmejker	D Sindrom bolesnog sinusa
Hipertenzija	D DKP ≥ 130 mm Hg D Težak maligni papiloedem ili druge promene na oku D Encefalopatija	D DKP 115-129 mm Hg D DKP 90-114 mm Hg tokom primene antihipertenzivnih lekova D Sekundarni kardiovaskularni simptomi: vertigo, epistaksa, glavobolja	D DKP 90-114 mm Hg bez primene antihipertenzivnih lekova D DKP <90 mm Hg sa primenom antihipertenzivnih lekova D Hipertenzija, ukoliko drugačije nije navedeno
Bolest vena	D Nedavna plućna embolija (PE) (≤ 6 meseci) D Primena venskog filtera zbog PE	D Duboka venska tromboza (DVT) kontrolisana kumadinom ili heparinom D Stara PE > 6 meseci	D Stara DVT koja se već duže vremena ne leči kumadinom ili heparinom
Bolest perifernih arterija	D Baj-pas ili amputacija zbog gangrene ili insuficijencija arterija < 6 meseci D Nelečena torakalna ili abdominalna aneurizma (≥ 6 cm)	D Baj-pas ili amputacija zbog gangrene ili insuficijencija arterija > 6 meseci D Hronična insuficijencija	D Intermitentna klaudikacija D Nelečena torakalna ili abdominalna aneurizma (< 6 cm) D Status post op. aneurizme abdominalne ili torakalne arterije
Respiratorni sistem			
	D Izrazita insuficijencija pluća D Restriktivna bolest pluća ili HOBP sa dispnejom u miru uprkos terapiji D Hronična dopuna O ₂ D CO ₂ retencija (pCO ₂ > 6,7 kPa) D Baseline pO ₂ < 6,7 kPa D FEV1 (< 50%)	D Restriktivna bolest pluća ili HOBP (hronični bronhitis, emfizem ili astma) sa dispnejom koja ograničava aktivnosti D FEV1 (51%-65%)	D Restriktivna bolest pluća ili HOBP (hronični bronhitis, emfizem ili astma) sa dispnejom koja je odgovorila na lečenje D FEV1 (66%-80%)
Gastrointestinalni sistem			
Jetra	D Portalna hipertenzija i/ili krvavljenje iz jednjaka ≤ 6 meseci. (Encefalopatija, ascites, žutica sa ukupnim bilirubinom > 34 mmol/l)	D Hronični hepatitis, ciroza, portalna hipertenzija sa umerenim simptomima „kompenzovana insuficijencija jetre”	D Hronični hepatitis ili ciroza bez portalne hipertenzije D Akutni hepatitis bez ciroze D Hronična bolest jetre dokazana biopsijom ili ispoljena povišenim bilirubinom (>51 mmol/l)
Želudac / crevo	D Nedavni ulkusi ≤ 6 meseci koji traže ≥ 6 jedinica transfuzije krvi	D Ulkusi koji zahtevaju hirurgiju ili transfuziju < 6 jedinica krvi	D Dijagnoza ulkusa lečenih medikamentima D Hronični sindrom loše apsorpcije D Zapaljenska bolest creva lečena lekovima ili na osnovu podataka o komplikacijama i/ili hirurškom lečenju
Pankreas	D Akutni ili hronični pankreatitis sa ozbiljnim komplikacijama (flegmona, apsces ili pseudocista)	D Nekomplikovani akutni pankreatitis D Hronični pankreatitis sa manjim komplikacijama (malapsorpcija, umanjena tolerancija glukoze ili gastrointestinalno krvavljenje)	D Hronični pankreatitis bez komplikacija

Ubedljivo komorbidno oboljenje	Stepen 3 Teška dekompenzacija	Stepen 2 Umerena dekompenzacija	Stepen 1 Blaga dekompenzacija
Renalni sistem			
Završni stadijum bolesti bubrega	D Kreatinin > 265µmol/l sa disfunkcijom više organa, šokom ili sepsom D Akutna dijaliza	D Hronična insuficijencija bubrega sa kreatininom > 265µmol/l D Hronična dijaliza	D Hronična insuficijencija bubrega sa kreatininom 177-265 µmol/l
Endokrini sistem (Kodirati komorbidna oboljenja sa (*) u endokrinom sistemu i drugim sistemima organa ako je primenljivo)			
Dijabetes melitus	D Hospitalizacija ≤ 6 meseci zbog dijabetesne ketoacidoze D Komplikacije dijabetesa D retinopatija D neuropatija D nefropatija* D koronarna bolest* D Periferna arterijska bolest*	D Insulin zavisni dijabetes melitus bez komplikacija D Loše kontrolisan dijabetes melitus kod odraslih	D Dijabetes melitus kod odraslih kontrolisan samo preparatima koji se unose oralnim putem
Neurološki sistem			
Cerebrovaskularni inzult (CVI)	D Akutni CVI sa značajnim neurološkim deficitom	D Stari CVI sa neurološkim posledicama	D CVI bez neuroloških posledica D Raniji ili skorašnji tranzitorni ishemični atak (TIA)
Demencija	D Ozbiljna demencija koja zahteva punu podršku za svakodnevne aktivnosti	D Umerena demencija (nije potpuno samostalan, neophodno je nadgledanje)	D Blaga demencija (može da se brine o sebi)
Paraliza	D Paraplegija ili hemiplegija koja zahteva punu podršku za svakodnevne aktivnosti	D Paraplegija ili hemiplegija koja zahteva invalidska kolica, u stanju je da se delimično brine o sebi	D Paraplegija ili hemiplegija, pokretan je i brine se o sebi uglavnom sam
Neuromuskularni	D Multipla skleroza (MS), Parkinsonova bolest (PB), mijestinijska gravis (MG) ili druga hronična neuromuskularna oštećenja i traži punu podršku za obavljanje svakodnevnih aktivnosti	D MS, PB, MG ili druga hronična neuromuskularna oštećenja, u stanju je da se delimično brine o sebi	D MS, PB, MG ili druga hronična neuromuskularna oštećenja, pokretan je i brine se o sebi uglavnom sam
Psihijatrijska			
	D Nedavni pokušaj samoubistva D Nelečena shizofrenija	D Teška depresija ili nelečeni bipolarni poremećaji D Shizofrenija kontrolisana lekovima	D Teška depresija ili bipolarni poremećaji lečeni lekovima
Reumatološka (Uključuju: reumatoidni artritis, sistemski lupus, mešovita bolest vezivnog tkiva, polimiozitis, reumatski polimiozitis)			
	D Bolest vezivnog tkiva sa pratećim oštećenjem (bubrega, srca, CNS)	D Bolest vezivnog tkiva lečena steroidima ili imunosupresivnim lekovima	D Bolest vezivnog tkiva lečena nesteroidnim antiinflamatornim lekovima ili bez lečenja
Imunološki sistem (AIDS ne bi trebalo smatrati komorbiditetom za Kaposijev sarkom (KS) ili nehoćinski limfom)			
Sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS)	D Fulminantni AIDS sa KS, <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonijom (bolesti koje prate AIDS)	D HIV+ sa dijagnostikovanom pratećom bolesti. CD4 ⁺ < 200/µL	D Asimptomatski HIV+ pacijent D HIV+ bez dijagnostikovane prateće bolesti. CD4 ⁺ > 200/µL
Malignitet (Isključuje bazocelularni karcinom kože, planocelularni karcinom kože, karcinom in-situ i intraepitelijalnu neoplazmu)			
Solidni tumor uključujući melanom	D Nekompatibilan rak D Novodijagnostikovan ali do sada nije lečen D Metastatski solidan tumor	D Bilo koji kontrolisani solidni tumor bez metastaza kome je dijagnoza postavljena i koji je lečen tokom proteklih pet godina	D Bilo koji kontrolisani solidni tumor bez metastaza kome je dijagnoza postavljena i koji je lečen pre više od pet godina
Leukemija i mijelom	D Recidiv D Bolest bez kontrole	D Prva remisija ili postavljena dijagnoza unutar godinu dana D Hronična supresivna terapija	D Dijagnostikovana leukemija ili mijelom koji su lečeni pre više od godinu dana
Limfom	D Recidiv	D Prva remisija ili postavljena dijagnoza unutar godinu dana D Hronična supresivna terapija	D Dijagnostikovani limfom koji je lečen pre više od godinu dana
Zloupotreba supstanci (Mora biti praćena socijalnim, bihevioralnim ili medicinskim komplikacijama)			
Alkohol	D Delirium tremens	D Aktivna zloupotreba alkohola sa socijalnim, bihevioralnim ili medicinskim komplikacijama	D Podatak o ranijoj zloupotrebi alkohola, sada u apstinenciji
Druge psihoaktivne supstance	D Apstinencijalni sindrom	D Aktivna zloupotreba supstanci sa socijalnim, bihevioralnim ili medicinskim komplikacijama	D Podatak o ranijoj zloupotrebi supstanci, sada u apstinenciji
Telesna masa			
Gojaznost		D Morbidan (npr., Indeks telesne mase - ITM ≥ 38)	

9. Biografija

BIOGRAFIJA

- Doktor medicine Vladimir Nešić rođen je 10.10.1970. godine u Beogradu.
- Osnovnu školu i gimnaziju završio je u Beogradu.
- Upisao je studije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu školske 1989/90. godine, a diplomirao je marta 1999. godine sa srednjom ocenom 8,66.
- Specijalistički ispit iz otorinolaringologije položio je 9. jula 2004. godine sa odličnim uspehom na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.
- Magistarsku tezu „Epidemiološko-klinička studija malignih epitelnih tumora nazofarinksa beogradske populacije” (uža naučna oblast otorinolaringologija) odbranio je 7. oktobra 2004. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.
- U zvanje asistenta na predmetu Otorinolaringologija sa maksilofacijalnom hirurģijom, na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, izabran je 28. februara 2007. godine, a ponovni izbor u isto zvanje je bio 01. juna 2010. godine.
- Užu specijalizaciju iz alergologije sa kliničkom imunologijom upisao je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu novembra 2010. godine.
- Zaposlen je u Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurģiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu.
- Član je Srpskog lekarskog društva, Sekcija za otorinolaringologiju i Sekcija za alergologiju i kliničku imunologiju.
- Kao autor i koautor objavio je 25 radova.
- Govori i piše engleski jezik.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Владимир Нешић

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Значај коморбидитета за преживљавање болесника с планоцелуларним

карциномом ларинкса

- 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/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 10.09.2012. год.

Владимир Нешић

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Владимир Нешић

Број индекса _____

Студијски програм _____

Наслов рада Значај коморбидитета за преживљавање болесника с
планоцелуларним карциномом ларинкса

Ментор Проф. др Жељко Петровић

Потписани/а _____

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла 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 докторанда

У Београду, 10.09.2012. год.

Владимир Нешић

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

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

Значај коморбидитета за преживљавање болесника с планоцелуларним

карциномом ларинкса

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла 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/ла.

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

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

Потпис докторанда

У Београду, 10.09.2012. год.

Владимир Немчић