

# Disekcije vrata u 21. stoljeću

---

Šuvak, Erik

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:645914>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-07**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Erik Šuvak**

**Disekcije vrata u 21. stoljeću**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2024.

**Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kirurgiju glave i vrata Klinike za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom doc. dr. sc. Alana Pegana i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.**

## **POPIS KRATICA**

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass indeks*)

CT – kompjutorizirana tomografija

DOI – dubina invazije (engl. *depht of invasion*)

ECS – ekstrakapularno širenje (engl. *extracapsular spread*)

EJV- vanjska jugularna vena (engl. *external jugular vein*)

ENE – ekстранodalno proširenje engl. *extranodal extension*)

ENPG – endoskopska nazofaringektomija (engl. *endoscopic nasopharyngectomy*)

ERND- proširena radikalna disekcija vrata (engl. *extended radical neck dissection*)

FND – funkcionalna disekcija vrata (engl. *functional neck dissection*)

HNSCC – sitnostanični karcinom glave i vrata (engl. *head and neck small cell carcinoma*)

ICA- unutarnja karotidna arterija (engl. *internal carotid artery*)

IJV – unutarnja jugularna vena (engl. *internal jugular vein*)

Lč.-limfni čvorovi

MR – magnetska rezonanca

MRND – modificirana radikalna disekcija vrata (engl. *modified radical neck dissection*)

OPSCC – sitnostanični karcinom orofarinksa (engl. *oropharyngeal small cell carcinoma*)

USgFNAC – ultrazvučno vođena aspiracija tankom iglom i citologija (engl. *ultrasound guided fine needle aspiration cytology*)

UZV- ultrazvuk

SAN – n. accessorius (engl. *spinal accessory nerve*)

mSCM – m. sternocleidomastoideus

SLN -superiorni laringealni živac (engl. *superior laryngeal nerve*)

SLNB – biopsija sentinel limfnog čvora (engl. *sentinel lymph node biopsy*)

SND- selektivna disekcija vrata (engl. *selective neck dissection*)

SSND- superselektivna disekcija vrata (engl. *superselective neck dissection*)

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. KIRURŠKA ANATOMIJA VRATA.....	1
1.1. FASCIJE VRATA.....	1
1.1.1. Površinska fascija .....	1
1.1.2. Duboka fascija .....	2
1.1.2.1. Površinski sloj duboke fascije.....	2
1.1.3. Karotidna ovojnica.....	4
1.2. TROKUTI VRATA (TOPOGRAFSKA ANATOMIJA VRATA) .....	4
1.2.1. Anteriorni trokut .....	5
1.2.2. Karotidni trokut .....	6
1.2.3. Posteriorni trokut .....	7
1.3. LIMFNI ČVOROV I VRATA .....	7
1.3.1. Regije limfnih čvorova vrata .....	9
2. DIJAGNOSTIKA VRATNIH LIMFNIH ČVOROVA U KARCINOMSKOJ BOLESTI GLAVE I VRATA.....	10
2.1. RADIOLOŠKE METODE.....	11
2.2. KRITERIJI RADIOLOŠKE PROCJENE LIMFNIH ČVOROVA .....	11
2.3. CT i MRI .....	12
2.4. PET/CT.....	13
2.5. SLNB.....	13
2.6. USgFNAC .....	14
3. KARCINOMI GLAVE I VRATA .....	14
3.1. HNSCC USNE ŠUPLJINE .....	15
3.1.1. Klinička slika.....	15
3.1.2. Smjerovi metastaziranja .....	16
3.1.3. Dijagnoza.....	16
3.1.4. Staging.....	16
3.1.5. Terapija.....	18
3.2. KARCINOM NAZOFARINKSA .....	20
3.2.1. Klinička slika.....	21

3.2.2. Smjerovi metastaziranja .....	21
3.2.3. Dijagnoza.....	21
3.2.4. Staging.....	22
3.2.5. Terapija.....	23
3.3. KARCINOM OROFARINKSA.....	24
3.3.1. Klinička slika.....	26
3.3.2. Smjerovi metastaziranja .....	26
3.3.3. Dijagnoza.....	26
3.3.4. Staging.....	26
3.3.5. Terapija.....	29
3.4. KARCINOM HIPOFARINKSA.....	30
3.4.1. Klinička slika.....	30
3.4.2. Smjerovi metastaziranja .....	31
3.4.3. Dijagnoza.....	31
3.4.4. Staging.....	31
3.4.5. Terapija.....	33
3.5. KARCINOM LARINKSA.....	34
3.5.1. Klinička slika.....	35
3.5.2. Smjerovi metastaziranja .....	35
3.5.3. Dijagnoza i staging .....	35
3.5.4. Staging.....	36
3.5.5. Terapija.....	39
3.6.1. Klinička slika.....	40
3.6.2. Smjer metastaziranja.....	41
3.6.3. Dijagnoza.....	41
3.6.4. Staging.....	41
3.6.5. Terapija.....	43
4. POVIJEST DISEKCIJE VRATA.....	44
5. DISEKCIJE VRATA.....	46
5.1.1. Indikacije .....	46
5.1.2. Komplikacije i postoperativni morbiditet.....	47
5.2. MODIFICIRANA RADIKALNA DISEKCIJA .....	48

5.3. PROŠIRENA RADIKALNA DISEKCIJA.....	48
5.4. SELEKTIVNA DISEKCIJA.....	49
5.4.1. Indikacije .....	50
5.4.2. SND i primarna sijela karcinoma .....	50
5.5. SUPRASELEKTIVNA DISEKCIJA VRATA .....	51
5.6. Broj limfnih čvorova odstranjen pri disekciji – eng. NODAL YIELD.....	52
5.7. NOVE TEHNIKE DISEKCIJE VRATA.....	53
5.7.1. Endoskopska disekcija.....	53
5.7.2. Robotski asistirana disekcija .....	53
6. ZAHVALE .....	55
7. LITERATURA .....	56
8. ŽIVOTOPIS .....	64



## SAŽETAK

### **Disekcije vrata u 21. stoljeću**

Glava i vrat obuhvaćaju neke od najkompleksnijih anatomskih regija u tijelu, s visokom koncentracijom vitalnih struktura u skućenom prostoru. Poznavanje anatomije i limfnog sustava ključno je za razumijevanje širenja raka u području vrata te za uspješno izvođenje terapijskih postupaka. Većina karcinoma glave i vrata barem je potencijalno izlječiva. Primarni karcinom koji nastaje u većini dijelova glave i vrata obično metastazira u regionalne limfne čvorove. Stanje tih limfnih čvorova najvažniji je neovisni čimbenik prognoze kod karcinoma glave i vrata, pa je pravilno upravljanje limfnim čvorovima ključno za kontrolu bolesti. Naime, u slučaju samo jednog pozitivnog limfnog čvora, petogodišnje preživljenje pada na 50%.

Prije revolucionarnog razvoja disekcije vrata, karcinomi glave i vrata smatrali su se neizbježno smrtonosnom dijagnozom. Disekcija vrata postala je standardni kirurški postupak za uklanjanje karcinoma iz regionalnih limfnih čvorova u 19. stoljeću. Cilj je ukloniti limfne čvorove koji su zahvaćeni ili su pod rizikom od metastaza. Od svog početka do danas, disekcija vrata prošla je kroz brojne modifikacije. U početku, to je bio izrazito mutilirajući zahvat pri kojem su se uklanjale brojne strukture vrata, što je znatno narušavalo kvalitetu života pacijenata nakon operacije. Zahvaljujući velikom trudu akademske zajednice, disekcija vrata s vremenom je evoluirala u manje invazivan postupak.

Danas se teži što manjem opsegu zahvata uz očuvanje onkoloških ishoda, pa su tako razvijene selektivne i superselektivne disekcije. Kao budućnost disekcije istražuju se robotski asistirani i endoskopski zahvati. Unatoč napretku onkoterapije, disekcija i dalje ostaje jedan od glavnih terapijskih modaliteta za lokalno proširenu bolest. Osim u terapiji, disekcija ima iznimno važnu ulogu i u stagingu primarnog karcinoma, budući da još uvijek ne postoji dovoljno osjetljiva tehnika koja bi omogućila vizualizaciju okultnih metastaza u limfnim čvorovima.

## **SUMMARY**

### **Neck dissection in the 21st century**

The head and neck encompass some of the most complex anatomical regions in the body, with a high concentration of vital structures in a confined space. Understanding the anatomy and lymphatic system is crucial for comprehending the spread of cancer in the neck region and for successfully performing therapeutic procedures. Most squamous cell carcinomas of the head and neck are at least potentially curable. Primary carcinomas originating in most parts of the head and neck typically metastasize regionally to the cervical lymph nodes. The condition of these lymph nodes is the most important independent prognostic factor in head and neck cancer, making proper management of the cervical lymph nodes crucial for disease control. In fact, in cases where only one lymph node is pathologically positive, the five-year survival rate drops to 50%.

Before the revolutionary development of neck dissection, head and neck cancers were considered an inevitably fatal diagnosis. Neck dissection became the standard surgical procedure for removing cancer from regional lymph nodes in the 19th century. The goal is to remove lymph nodes that are affected or at risk of being affected by metastases. Since its inception, neck dissection has undergone numerous modifications. Initially, it was an extremely mutilating procedure that involved removing many structures in the neck, which significantly diminished the quality of life for patients postoperatively. Thanks to the significant efforts of the academic community, neck dissection has evolved over time into a less invasive procedure.

Today, the focus is on minimizing the extent of the procedure while maintaining oncological outcomes, leading to the development of selective and superselective dissections. For the future, robotic-assisted and endoscopic procedures are being explored as potential advancements in dissection. Despite progress in oncotherapy, dissection remains one of the main therapeutic modalities for locally advanced disease. In addition to its therapeutic role, dissection is extremely important for staging primary carcinomas, as there is still no sufficiently sensitive technique available to visualize occult metastases in the lymph nodes.

## **1. KIRURŠKA ANATOMIJA VRATA**

Vrat je iznimno komplicirano i vitalnim strukturama bogato područje. Postoji znatan broj anatomskih podjela vratnih struktura od kojih se nekolicina zadržala kao ustaljeno znanje koje je potrebno usvojiti kako bi se primjereno savladala kirurška anatomija vrata.

Navedene podjele olakšavaju sistematizaciju topografskih odnosa koji su nam najmoćnije oruđe pri raspoznavanju struktura koje se u kontekstu operacijskog postupka štede odnosno žrtvuju.

### **1.1. FASCIJE VRATA**

Fascije vrata imaju ključnu ulogu u kirurškoj anatomiji jer služe kao praktični model odjeljaka koji obuhvaćaju ciljani sadržaj za uklanjanje tijekom disekcije. One obavijaju mišićne, koštane, organske i žilne strukture te jasno razdvajaju ravnine disekcije.

Poznavanje fascija vrata temelj je moderne kirurške tehnike diseciranja koji se temelji na činjenici da fascije odvajaju limfno tkivo od nelimfnog, omogućujući izolirano uklanjanje.

Najčešće korištena nomenklatura fascija vrata danas potječe iz rada Grodinsky & Holyoke (1), koji dijeli fascije na površinske i duboke (sa svojim podjelama). Ovaj tekst će se oslanjati na tu podjelu.

#### **1.1.1. Površinska fascija**

Površinska fascija je zapravo nastavak supkutanog tkiva koje se proteže cijelim tijelom. Superiorno polazi od okcipitalne protuberancije preko koštanih izdanaka mastoida i zigomatičnog luka obavijajući mišiće mastikacije i mimike završavajući kaudalno na klavikularnoj kosti i sternumu. Površinska se fascija kvalitativno sastoji od potkože, masnog tkiva i platizme. Platizma je somatski mišić inerviran cervikalnim ogrankom facijalnog živca (VII), proteže se inferiorno od fascije gornjeg torakalnog područja (klavikularno, akromijalno i pektoralno polazište) do ličnog mišićja (pogotovo m. risorius, m. triangularis i m. quadratus labii inferioris). Varijabilno je razvijen i često diskretan mišić koji je važno očuvati tijekom preparacije. On uvjetuje vitalnost kožnog reznja radi zajedničke vaskularizacije i njegovo uklanjanje rezultira mnoštvu komplikacija

zbog prijanjanja kože uz vitalne strukture (2). Površinski limfni vodovi platizme se nalaze potkožno i njihovo bi uklanjanje zahtijevalo eksciziju kože (3).

Podizanje kožnog režnja između platizme i površinskog sloja duboke fascije vrata omogućuje operateru jasnu identifikaciju vanjske i prednje vratne vene, velikog aurikularnog živca te marginalne grane facijalnog živca.

### **1.1.2. Duboka fascija**

Za razliku od površinske cervikalne fascije, koja je složena ali samostalna struktura, duboka fascija detaljnije je podijeljena u tri manje podskupine. Ona se sastoji od tkiva koje pruža potporu mišićnim, žilnim i visceralnim strukturama vrata. Te tri dogovorene podskupine fascije vrata odvajaju jasno definirane strukturne skupine i nazivaju se površinskim slojem duboke fascije (“investing”sloj), pretrahealna i prevertebralna fascija.

#### **1.1.2.1. Površinski sloj duboke fascije**

Površni sloj duboke vratne fascije odnosi se na fibrozno tkivo koje se proteže od mišića lica do prsnog mišića, obavijajući vratne strukture poput rukava (za razliku od labave, rahlim vezivnim i masnim tkivom ispunjene površinske fascije). U suštini, sve vratne strukture smještene su unutar površinskog sloja duboke vratne fascije, osim kože, platizme i površinske fascije. Ovaj sloj obavija vratne strukture od nuhalnog ligamenta i spinalnih nastavaka kralježaka, do mjesta gdje se spaja s jezičnom kosti, povezujući se sa srednjim slojem duboke vratne fascije.

U literaturi se ovaj sloj često naziva "investing" fascija. Fascija se tijekom svog toka u anteroposteriornom smjeru dvaput dijeli—prvi put kada obavija m. trapezius, a drugi put kada obavija m. sternocleidomastoideus (mSCM). Nakon što napravi polukrug, fascija se mediosagitalno spaja sa svojim kontralateralnim krilom. Ventralno, vrat je prekriven jednim slojem fascije, osim u području 25 mm iznad sternuma, gdje se fascija veže za sternum, stvarajući potencijalni „spatium interaponeurotcm suprasternale“ (Burnsov prostor) (2). Površinske vene leže na ovom sloju fascije ili su integrirane u njega, dok ga osjetni živci probijaju na više razina.

### **1.1.2.2. Srednji sloj duboke fascije vrata**

Naziv "visceralni sloj" za srednji sloj duboke vratne fascije je opravdan jer obavlja gornji dio aerodigestivnog trakta. U svojem gornjem dijelu fascija nosi naziv bukofaringealna fascija. Ponekad se koriste nazivi retrofaringealna i pretrahealna fascija. Ovaj sloj se proteže od baze lubanje inferiorno sve do medijastinuma. Nakon vezanja za os hyoideum, obavlja sve infrahioidne mišiće, osim donje glave m. omohyoideus.

Makroskopski, anatomici su ga podijelili u tri sloja: sternohyoidno-omohyoidni, sternothyroidni-thyrohyoidni i visceralni (pretrahealni ili bukofaringealni). Grodyski i Holyoke (1) smatraju da nazivi pretrahealni ili bukofaringealni nisu dostatni jer najdublji sloj oblaže cijeli gornji aerodigestivni trakt, protežući se od baze lubanje superiorno do razine fibroznog perikarda inferiorno, s kojim se spaja. Osim aerodigestivnog trakta, ovaj sloj obavlja i štitnu žlijezdu, doštitne žlijezde te n. laryngeus recurrens. Klinički je važno naglasiti da se fascija nastavlja u medijastinum do perikarda. Posteriorno je spojena s alarnom fascijom.

### **1.1.2.3. Duboki sloj duboke fascije (prevertebralni sloj)**

Prevertebralni sloj fascije je najdublji sloj fascije vrata. Obuhvaća kralježnicu i paraspinalne te prevertebralne mišiće. Proteže se od posteriornog hvatišta na spinozne nastavke cervikalnih kralježaka i širi anterolateralno prema prednjim tuberkulama transverzalnih nastavaka. Grodyski i Holyoke (1) prvi su 1934. jasno opisali alarnu fasciju kao definiran sloj prevertebralne fascije, koji je prije toga spominjan kao sagitalna poveznica između retrofaringealne i prevertebralne fascije. Alarna fascija odvaja retrofaringealni sloj visceralne fascije od prevertebralnog sloja, formirajući dva klinički značajna prostora: retrofaringealni prostor i "opasni prostor."

Grodyski i Holyoke (1) opisuju njen tok preko mediosagitalne linije, obostrano do transverzalnih nastavaka kralježaka, gdje se spaja s prevertebralnom fascijom. S. Ozlugedik i sur. (4) definiraju simpatički lanac i n. laryngeus recurrens kao važne strukture povezane s alarnom fascijom.

M. Gavid i sur. (5) opisuju alarnu fasciju kao nježnu fibroalveolarnu strukturu, prema histološkim nalazima. Scali i sur. (6) prvi su koristili E12 tkivnu plastinaciju te makroskopski definirali alarnu fasciju kao fibrozni sloj, građom i debljinom sličan bukofaringealnoj i prevertebralnoj fasciji. Također su jasno odredili razinu C1 kao kranijalnu granicu alarne fascije, iznad koje se do baze lubanje nastavlja rahlo fibroalveolarno tkivo. Kaudalna granica alarne fascije proteže se od razine C6 do T2 kralješka, gdje se spaja s visceralnom fascijom anteriorno, te služi kao barijera koja

spriječava širenje infekcije iz retrofaringealnog prostora u stražnji medijastinum. Alarna fascija također sudjeluje u formiranju anteromedijalnog i posteromedijalnog zida karotidne ovojnice, što je potvrđeno histološkim i embriološkim istraživanjima (5,6).

### **1.1.3. Karotidna ovojnica**

Karotidna ovojnica je skupina od tri sloja duboke vratne fascije koja formira vezivni omotač oko a. carotis interne, v. jugularis interne, n. vagusa i limfnih čvorova parakarotičnog područja. Kranijalno, kroz karotidnu ovojnicu prolaze i kranijalni živci IX, XI i XII, prije nego što iz nje izlaze anteriorno, iznad razine jezične kosti. Sa prednjim su zidom blisko povezani živci cervikalnog plexusa, uključujući ansa cervicalis.

U karotidnoj ovojnici, strukture su raspoređene na sljedeći način: a. carotis interna (ICA) prolazi medijalno, dok v. jugularis interna (IJV) leži lateralno. Njihov položaj stvara posteriornu udubinu u kojoj se obično nalazi vagusni živac, iako njegov položaj može varirati.

U posteriorni zid karotidne ovojnice integriran je dio simpatičkog lanca.

Anatomske odnose karotidne ovojnice s ostalim fascijama vrata su sljedeći: anterolateralno je površinski sloj duboke fascije vrata i mSCM, anteromedijalno se nalazi pretrahealna fascija, dok se posteriorno nalazi prevertebralna fascija. Unutar karotidne ovojnice posebno je istaknuta IJV, koja je smještena u lateralnom vezivnom odjeljku. U slučaju disekcije potrebno ju je pažljivo "skeletirati" od limfnih čvorova koji se mogu nalaziti u septalnom vezivu.

## **1.2. TROKUTI VRATA (TOPOGRAFSKA ANATOMIJA VRATA)**

Topografska anatomija vrat dijeli u trokute iz razloga praktičnosti omeđenja definirane površine sa najmanje moguće strukturnih orijentira. Identifikacija orijentacijskih struktura je ključni korak u operativnom procesu disekcije vrata. Najistaknutije strukture koje rade temeljnu topografsku podjelu vrata na anteriorni i posteriorni trokut su mSCM i karotidna ovojnica.

### **1.2.1. Anteriorni trokut**

Omeđenja anteriornog trokuta su medijana linija tijela, prednja granica mSCM i donji rub donje čeljusti. Podijeljen je u tri parna i jedan neparan trokut prednjim trbuhom omohioidnog mišića i stražnjim trbuhom digastričnog mišića. Parni su trokuti digastrični, karotidni i muskularni dok je neparni submentalni.

#### **1.2.1.1 Submandibularni trokut**

Submandibularni trokut definiraju superiorno rub mandibule, posteriorno i anteriorno trbusi digastričnog mišića (uz venter post. m. digastrici se proteže i m. stylohyoideus koji ga križa od superiorno prema inferiorno prije intertendinoznog spoja). Dno čine m. mylohyoideus i m. hyoglossus. Nakon uklanjanja površinskog sloja duboke fascije superficijalni dio trokuta ispunjava submandibularna žlijezda. Površinski žlijezdi prolazi v. facialis koja se daljnjim tokom drenira u v. retromandibularis.

Submandibularnu žlijezdu m. mylohyoideus dijeli na površinski i duboki dio. Retrahiranjem mylohyoideusa i pomicanjem površinskog dijela žlijezde prema iza možemo vizualizirati važne neurovaskularne strukture: a. facialis, n. mylohyoideus i n. hypoglossus. Posteriorno submandibularnu od repa parotidne žlijezde odijeljuje stylomandibularni ligament.

N. hypoglossus i n. mylohyoideus su živčane strukture koje leže duboko u odnosu sa submandibularnom žlijezdom. N. hypoglossus ulazi u trokut duboko u odnosu na posteriorni trbuh m. digastricus i na putu do jezika se nalazi između m. mylohyoideus i m. hyoglossus. N. lingualis se može vizualizirati u submandibularnom trokutu nakon retrakcije submandibularne žlijezde posteriorno i m. mylohyoideus anteriorno.

Klinički važna struktura koja također leži superficijalno submandibularnoj žlijezdi je marginalna grana mandibularnog ogranka CN VII. To je najčešće oštećena grana facijalnog živca pri operativnom postupku, uzrokuje unilateralno padanje usne. Dingmann i Grabb (7) su zbog toga detaljno opisali anatomske odnose živca i donjeg ruba mandibule. A. facialis, prilikom pristupanja licu, vertikalno prelazi mandibulu i na taj način prikladno dijeli tok živca uz mandibulu na posteriornu i anteriornu etapu. Ono što čini a. facialis dobrim orijentiranjem je mogućnost palpacije njenih pulsacija i njena konstantna anatomija prije grananja. Posteriorno od arterije facialis, živac je u 81% slučajeva prolazio iznad razine donjeg ruba mandibule, dok je u 19% slučajeva prolazio ispod, sa jednom ili više grana u luku. Anteriorno od arterije facialis, živac je u 100% slučajeva

bio iznad razine donjeg ruba mandibule. Također napominju da svi živci koji se anteriorno od a. facialis nalaze ispod ramus mandibulae inerviraju m. platysmae, a ne mišić koji spušta usnu. Važno je također spomenuti a. lingualis, v. lingualis i periglandularne limfne čvorove.

### **1.2.1.2. Submentalni trokut**

Submentalni trokut je neparna subdivizija anteriornog trokuta vrata koji je sa obje strane ograničen sa anteriornim trbusima m. digastricus i jezičnom kosti, dok mu dno čini m. mylohyoideus. Od struktura sadrži submentalne limfne čvorove, anastomoze malih vena (submentalni plexus) koje tvore početak v. jugularis anterior i ulazak n. mylohyoideus u mišić. U ovaj se trokut drenira limfno područje mentalne regije, vrška jezika, donje usne i incizornog područja donje čeljusti (8).

### **1.2.1.3. Muskularni trokut**

Muskularni je trokut jedan od manjih parnih trokuta anteriornog trokuta vrata, granice mu čine m. omohyoideus, mSCM i zamišljena medijana linija vrata. Kako samo ime govori, većina sadržaja su mišićne strukture i to pretežno infrahyoidne skupine mišićja (m. sternohyoid, m. sternothyroid, m. omohyoid, i m. thyrohyoidni mišić). Osim mišićja u trokutu se nalaze a. thyroidea superior, a. jugularis anterior i ansa cervicalis. Također anteriorni cervikalni, infrahyoidni, prelaringealni, tiroidni, pretrahealni, paratrahealni lč. Duboko mišićima se nalaze organske strukture: jednjak, trahea, štitnjača i donji dio larinksa. Traheostomija i tireoidektomija su operativni postupci koji zahtijevaju pristup ovom anatomsom području.

## **1.2.2. Karotidni trokut**

Iznimno je važan topografski orijentir za područje bogato vitalnim strukturama. Omeđen je sa m. omohyoideus, m. digastricus i mSCM. Dno trokuta čine m. hyoglossus, m. thyrohyoideus, inferiorni i srednji m. constrictor pharynges. Krov čini površni sloj duboke fascije. Najvažnije strukture koje se nalaze u trokutu su a. carotis communis i njena bifurkacija te početna grananja a. carotis externae (a. thyroidea superior, a. lingualis, a. facialis, a. pharyngea ascendens, a. occipitalis). Spomenuto arterijsko grananje prati venska odvodnja koja je površnije i češće ima varijabilnosti strukture i toka. Već je spomenut raspored vitalnih struktura unutar same karotidne ovojnice. (1.1.3.)



### 1.2.3. Posteriorni trokut

Posteriorni je trokut drugi veći topografski trokut vrata. Omeđenja mu čine rub m. trapezius sa posteriorne strane, rub mSCM sa anteriorne i inferiorno klavikula. Dno mu čine od posteriorno prema anteriorno m. splenius capitis, m. levator scapulae i skupina skalenskih mišića (primarno su to m. scalenius anterior et medius dok je posterior nešto dublje u odnosu na njih). Može se reći i da mu je dno prevertebralni sloj fascije s obzirom da ona obavija svo navedeno mišićje. Na dva manja trokuta, okcipitalni i supraklavikularni, dijeli ga posteriorni trbuh m. omohyoideus. Krov mu, poput i ostalih opisanih anatomskih regija, čini površni sloj duboke fascije vrata. Na posteriornom rubu mSCM, mjestu zvanom punctum nervosum (Erbova točka), izvire osjetni živci cervikalnog plexusa za okolne strukture. Živci cervikalnog plexusa koji osjetno inerviraju prednji dio vrata su oni korijena C2, C3 i C4: to su n. occipitalis minor, n. auricularis magnus, n. transversus cervicis i n. supraclavicularis.

Spinalni akcesorni živac (SAN) najčešće je ijtrogeno ozlijeđen živac tijekom disekcije ove regije. Tubbs i sur. (9) opisuju da SAN izlazi uz posteriorni rub mSCM, u području od sredine do granice između gornje i srednje trećine mišića (može se aproksimirati na razini štitne hrskavice). Također napominju da se može lokalizirati u odnosu na mjesto gdje n. auricularis magnus izlazi na površinu mSCM-a, pri čemu bi SAN trebao biti do 2 cm superiorno od te točke. Posteriornim trokutom suprafascijalno prolazi i v. jugularis externa te njene pritoke.

### 1.3. LIMFNI ČVOROV I VRATA

Limfni čvorovi vrata često su primarno sjelo metastaza karcinoma glave i vrata, te su glavni cilj tijekom zahvata disekcije vrata. Za jednostavnije i bolje razumijevanje, limfni čvorovi vrata dijele se prema dubini na kojoj se nalaze i prema anatomskim razinama.

Prema dubini, limfni čvorovi vrata dijele se na površinske i duboke lance. Površinski limfni čvorovi uglavnom dreniraju kožu glave i vrata, te uključuju submentalne, submandibularne, vanjske jugularne, prednje jugularne, okcipitalne, mastoidne i parotidne skupine.

**Submentalna skupina** obuhvaća dva do tri limfna čvora smještena u medijalnom prostoru omeđenom prednjim trbusima oba digastrična mišića i jezičnom kosti. Ovi čvorovi dreniraju limfu iz kože brade, donje usne, sluznice središnjeg dijela donje čeljusti, dna usne šupljine i vrha jezika.

Limfa se zatim odvodi u submandibularni lanac ili izravno u duboki cervikalni lanac. **Submandibularni čvorovi** nalaze se duž donjeg ruba horizontalne grane donje čeljusti, često iznad submandibularne žlijezde, iako su mogući i intrakapsularni čvorovi. Ova skupina je sačinjena od 3 do 6 čvorova koji odvođe limfu iz područja nosa, medijalnog dijela kapka, obraza, gornje usne, lateralnog dijela donje usne, desni i prednje trećine jezika. **Vanjski jugularni čvorovi** smješteni su između donjih parotidnih čvorova i srednjeg dijela SCM, uz vanjsku jugularnu venu (EJV). Oni odvođe limfu iz donjeg dijela uha i parotidne žlijezde prema superiornom dubokom cervikalnom lancu. **Prednji jugularni čvorovi** nalaze se na anteroinferiornom dijelu vrata, paralelno s prednjom jugularnom venom. Oni odvođe limfu iz infrahoidnog područja prema inferiornom dubokom jugularnom lancu. **Okcipitalni čvorovi** odvođe limfu iz kože okcipitalne regije i dijela površinskih i dubokih limfnih žila potiljka, dok **mastoidni čvorovi**, smješteni iznad mastoidnog nastavka, dreniraju limfu iz uha, vanjskog slušnog kanala i kože temporalne regije. **Parotidna skupina** uključuje površinske i duboke čvorove. Površinski se nalaze iznad vanjske površine parotidne žlijezde, dok su duboki čvorovi intraglandularni, prateći tijekom retromandibularne i EJV. Parotidni čvorovi odvođe limfu iz kože temporalne i frontalne regije, kapka, uške, srednjeg uha, parotidne žlijezde i sluznice nosne šupljine.

**Duboki limfni lanac** odvodi limfu iz sluznica gornjeg aerodigestivnog trakta, kao i iz organa poput štitnjače i grkljana, u duboke cervikalne limfne čvorove. Ovaj lanac uključuje unutarnje jugularne, spinalne akcesorne, transverzalne cervikalne, retrofaringealne i duboke prednje limfne lance. **Unutarnji jugularni lanac** sastoji se od 30 do 60 limfnih čvorova smještenih oko unutarnje jugularne vene. Stražnji čvorovi nalaze se iznad mišića poput spleniusa i skalenih mišića, dok su prednji čvorovi u bliskom odnosu s prednjim zidom unutarnje jugularne vene. Stražnji čvorovi dreniraju limfu iz stražnjeg dijela glave i vrata, dok prednji čvorovi odvođe limfu iz prednjih struktura glave i vrata. **Spinalni akcesorni lanac** prati istoimeni živac u gornjem dijelu stražnjeg trokuta, spajajući se s transverzalnim cervikalnim lancem ispod trapeznog mišića. **Transverzalni cervikalni lanac** proteže se uz transverzalne cervikalne žile, primajući eferentne žile iz spinalnog akcesornog lanca i lateralnog dijela vrata. **Retrofaringealni čvorovi** nalaze se na lateralnom dijelu parafaringealnog prostora, odvođeći limfu iz nosne šupljine, mekog nepca, paranazalnih sinusa, srednjeg uha, nazofarinksa i orofarinksa. **Duboki prednji lanac** uključuje prelaringealne (Delfijske), pretrahealne i paratrahealne čvorove, koji odvođe limfu iz subglotisa, dušnika i štitnjače, a povezan je s unutarnjim jugularnim lancem.

### 1.3.1. Regije limfnih čvorova vrata

Nodalne grupacije definirane su iz praktičnih razloga i treba ih promatrati kao shematski prikaz, a ne kao strogo anatomski odvojene skupine limfnih čvorova. Ovo je vidljivo zbog postojanja opsežnih poveznica između ovako podijeljenih skupina limfnih čvorova.

Limfni čvorovi vrata podijeljeni su u sedam glavnih regija, od kojih su tri podijeljene u dvije manje regije (10).

- **Regija 1** podijeljena je na podregije 1A i 1B. Ograničenja ove skupine uključuju mandibulu, jezičnu kost te lateralno trbuhe m. digastricus i m. stylohyoideus.
  - **Podregija 1A** je neparna i smještena u medijalnoj ravnini tijela unutar submentalnog trokuta. Omeđena je prednjim trbusima m. digastricus s obje strane i jezičnom kosti.
  - **Podregija 1B** je parna regija limfnih čvorova lokalizirana oko submandibularne žlijezde, odgovarajući topografski submandibularnom trokutu. Ako je ova regija uključena u zahvat resekcije, preporučuje se uklanjanje submandibularne žlijezde zbog česte intraglandularne lokalizacije limfnih čvorova. To često rezultira određenom razinom kserostomije zbog značajnog volumena sline koju submandibularna žlijezda luči (11).

Sljedeće tri regije podijeljene su prema ranije spomenutoj podjeli jugularnog lanca limfnih čvorova na razinama jugulodigastričnog i juguloomohoidnog limfnog čvora.

- **Regija 2:** Gornji jugularni čvorovi lokalizirani su oko gornje trećine IJV i SAN, protežući se od baze lubanje do inferiorne granice jezične kosti i karotidne bifurkacije. Posteriorna granica je prednja granica mSCM, dok je anteriorna granica lateralna granica stilohoidnog mišića. SAN dijeli ovu skupinu na podskupine 2A (anteromedijalno) i 2B (posterolateralno).
- **Regija 3:** Srednji jugularni čvorovi nalaze se oko srednje trećine IJV, između skupina 2 i 4. Posteriorna granica je stražnji rub SCM, s osjetnim granama cervikalnog pleksusa, dok je anteriorna granica sternohoidni mišić i a. carotis communis.

- **Regija 4:** Donji jugularni čvorovi nalaze se u donjoj trećini toka IJV. Superiorna granica je donji rub krikoidne hrskavice ili mjesto gdje superiorni trbuh m. omohyoideus prelazi preko vene, dok je inferiorna granica klavikula. Anteriorna i posteriorna ograničenja ove razine slična su onima u skupini 3.
- **Regija 5:** Ova regija odgovara topografskom području posteriornog trokuta vrata, s ograničenjima istim kao i u anatomskom opisu posteriornog trokuta (mišići trapezius, mSCM i klavikula). Skupina je podijeljena na dvije manje grupe, **5A i 5B**, zamišljenom horizontalnom ravninom koja prolazi kroz donji rub krikoidne hrskavice.
- **Regija 6:** Prednji ili centralni pretinac, ograničen je jezičnom kosti superiorno, jugulumom inferiorno i a. carotis communis lateralno. Sadrži brojne čvorove koji dreniraju visceralne strukture vrata, uključujući prelaringealne, pre- i paratrahealne te peritiroidalne limfne čvorove.
- **Regija 7:** Odnosi se na gornje medijastinalne limfne čvorove smještene ispod jugularne udubine sternuma i iznad brahiocefalne arterije.

## 2. DIJAGNOSTIKA VRATNIH LIMFNIH ČVOROVA U KARCINOMSKOJ BOLESTI GLAVE I VRATA

Dijagnostika vratnih limfnih čvorova kod karcinomske bolesti glave i vrata ključna je za odluku o planu liječenja, posebice kod klinički negativnih vratova (cN0). Temeljno pitanje na koje se pokušava odgovoriti je odluka između strategije pažljivog praćenja ("watchful waiting") i elektivne disekcije vrata, ovisno o procjeni rizika okultnih metastaza. Weiss i sur. su u svome radu prvi put predstavili graničnu vrijednost od 20% rizika okultnih nodalnih metastaza koja je od tada prihvaćena (12).

Utvrđeno je da su najvažniji prognostički faktori ekstranodalno proširenje i histološka zahvaćenost limfnih čvorova gdje sa samo jednim histološki pozitivnim čvorom 5-godišnje preživljenje pada na 50% (13,14). Od klinički zamjetljivih fenomena nodalna se fiksacija pokazala kao najutjecajniji prognostički faktor.

Nakon vizualizacije primarnog sijela i sustavne palpacije drenažnih područja i limfnih čvorova, nalazi se komplementiraju s dijagnostičkim metodama kao što su:

Radiološke metode (CT, MR, PET)

Serološka testiranja

Citopunkcija i biopsija limfnog čvora

## **2.1. RADIOLOŠKE METODE**

Radiološke metode omogućuju vizualizaciju i radiomorfološko definiranje mase, njen opseg i lokalizaciju u odnosu na susjedne strukture te identificiranje primarnog sjela tumora. Prednost radioloških metoda je mogućnost vizualizacije limfnih čvorova u dubljim ili anatomski promijenjenim regijama, koje nisu dostupne palpacijom.

## **2.2. KRITERIJI RADIOLOŠKE PROCJENE LIMFNIH ČVOROVA**

Veličina: Dimenzije limfnih čvorova kao prediktori malignosti variraju, ali prema smjernicama RECIST („Response Evaluation Criteria for Solid Tumors“) 1.1. (2009), limfni čvorovi veličine  $\geq 15$  mm su patološki povećani i mjerljivi (target mjesta), dok su čvorovi veličine 10–15 mm patološka netargetirana mjesta (15).

Važno je razjasniti da su „mjerljivi“ čvorovi ili target lezije oni koji se po kriterijima veličine smatraju patološkima, pri prvoj procjeni ih se uzima maksimalno 5 i mjere im se dimenzije na svakoj sljedećoj evaluaciji. Za razliku od toga netargetirana mjesta su ona koja nisu zadovoljila kriterije za „target“ lezije pa se samo evidentira njihova prisutnost.

Morfologija: Promjene masnog sadržaja hilusa čvora, nekroze, cistične promjene, kalcifikacije i nakupljanje kontrasta mogu ukazivati na metastatsku bolest. Nekroza je posebno značajan pokazatelj zahvaćenosti.

Oblik i rubovi: Normalan limfni čvor je bubrežastog oblika s vertikalnim promjerom većim od horizontalnog i dobro definiranim rubovima. Promjena u kuglasti oblik s nepravilnim rubovima sugerira malignu alteraciju i ekstrakapsularno širenje.

Distribucija: Asimetrična distribucija čvorova i više od tri čvora u nizu u drenažnom području primarnog tumora pobuđuju sumnju na malignu alteraciju.

### 2.3. CT i MRI

CT evaluacija limfnih čvorova primarno se oslanja na procjenu oblika i veličine kako bi se razlikovali zahvaćeni limfni čvorovi od onih bez metastatske bolesti. CT je također vrlo osjetljiv alat za otkrivanje ekstrakapsularnog širenja tumora. U usporedbi s magnetskom rezonancom (MR), CT je superiorniji u prostornoj rezoluciji, procjeni zahvaćenosti kosti te zbog kraćeg trajanja pretrage i nižih troškova.

MR se pokazuje posebno vrijednim za procjenu potencijalne infiltracije baze lubanje kod karcinoma orofarinksa i nazofarinksa, dok se CT preferira za procjenu karcinoma hipofarinksa i grkljana. MR pruža izvrsnu vizualizaciju mekih tkiva, uključujući sposobnost razlikovanja tumora od okolnih struktura, te je korisna za procjenu opsega tumora u odnosu na obližnje sinuse i intrakranijalne zahvaćenosti.

Kod bolesnika s prisutnom koštanom invazijom, MR je ključna metoda za procjenu opsega invazije koštane srži, dok je CT prikladniji za procjenu erozije kortikalne kosti ili periostalne invazije. MRI se također preferira kod bolesnika sa simptomima disfunkcije kranijalnih živaca ili za procjenu zahvaćenosti kranijalnih živaca kod tumora koji infiltriraju bazu lubanje.

Procjena metastaza u limfne čvorove može se izvršiti pomoću CT-a ili MR-a, ovisno o primarnom mjestu tumora. Međutim, korisnost ovih metoda može biti ograničena jer kriteriji veličine koji definiraju patološki limfni čvor ne omogućuju otkrivanje malih limfnih čvorova s mikrometastazama, a morfološke karakteristike poput nekroze često nisu vizualizirane kod malih limfnih čvorova. Konačni odabir između CT-a i MR-a treba biti vođen specifičnim dijagnostičkim potrebama; rutinsko korištenje obje metode često nije opravdano.

U sumaciji CT i MR kao metode dijagnostike prednjače u stagingu primarnog tumora i predoperativnoj obradi, dok u odluci o elektivnoj disekciji imaju ograničenu vrijednost. Sun i sur. (16) sugeriraju da je MR superiorniji od CT-a u dijagnostici metastaza u cervikalnim limfnim

čvorovima, posebno u potvrdi dijagnoze. S druge strane, CT je pokazao veću učinkovitost u isključivanju dijagnoze.

#### **2.4. PET/CT**

Kao novija dijagnostička opcija integrira PET sa CT snimkama. Od začetka je obećavajući modalitet dijagnostike i koristan je u inicijalnom stagingu i reevaluaciji tijekom kontrole bolesti. Omogućuje i lokalizaciju nepoznatog primarnog tumora u pacijenta koji se prezentira sa malignim limfnim čvorom. Ipak ono što valja napomenuti da je u više metaanaliza PET/CT jednaka ili inferiorna dijagnostička tehnika MR i CT-u u evaluaciji limfnih čvorova klinički negativnog pacijenta (17,18). Neki od mogućih razloga su : metastaze u klinički negativnih vratova su premalene, bliski odnos sa susjednim strukturama koje pojačano koncentriraju glukozu i potom onemogućuju dijagnozu (17,18). Također je zahvalno napomenuti kako je tehnika i skuplja za izvedbu.

#### **2.5.SLNB**

S obzirom da je kao dijagnostičko-terapijska metoda elektivna disekcija vrata prilično mutilirajući zahvat sa visokim morbiditetom i tendencijom "overtreatmenta", SLNB se prikazuje kao primamljiva alternativa za staging. SLNB je primarno dijagnostička opcija koja ograničava biopsiju limfnih čvorova na jedan ili manju skupinu čvorova koje su primarno drenažno mjesto karcinoma. To znači da će terapijski plan biti učinjen na temelju podataka o metastazama u limfnom čvoru dobivenih biopsijom, ne na statističkoj vjerojatnosti nodalnih metastaza ovisnih o karakteristikama primarnog karcinoma. SLNB kao zamjena bi osigurao manji postoperativni morbiditet, kraće vrijeme zahvata, brži oporavak od zahvata i manje troškove. Tehnika provođenja uključuje preoperativnu limfoscintigrafiju i intraoperativnu identifikaciju „označenih“ limfnih čvorova gama probom. Postupak se provodi u isto vrijeme kao i resekcija primarnog tumora. Intraoperativno bojanje plavom bojom se pokazalo kao nepoželjan način identifikacije sentinel čvora iz više razloga : smanjuje vidljivost u operativnom polju zbog ekstravazacije kontrasta, produljuje vrijeme operativnog postupka i povezano je sa lošijim ishodima (19). U studijama se SLNB pokazala kao dobra dijagnostička i ponekad terapijska metoda sa visokom negativnom prediktivnom vrijednošću (95-96%), visokom osjetljivošću (94%) i usporedivim stopama ponovne pojave bolesti elektivnoj disekciji vrata kod bolesnika u cN0 stadiju (19,20). Sumarno SLNB se

čini kao dobra zamjena za elektivnu disekciju vrata, naročito u graničnim slučajevima gdje je mogućnost metastaza oko 20% (19).

## **2.6. USgFNAC**

Korist ultrazvuka (UZV) i aspiracije iglom je primarno u evaluaciji mase na vratu sa nepoznatim porijeklom. UZV metoda koja je široko dostupna, neinvazivna i jeftina metoda koja unikatno omogućuje operateru kombinaciju vizualizacije i palpacije lezije (sonopalpacija). UZV visoke rezolucije procjenjuje čvorove vrata s obzirom na razne karakteristike poput veličine, elastičnosti i arhitekture čvora. Ipak, ima ograničenja u evaluaciji dubljih lezija i limfnih čvorova vrata zbog prepreke više površinskih smještenih struktura. Također je metoda visoke osjetljivosti ali niske specifičnosti sa slabim učinkom razlikovanja benignih i malignih lezija. Kako bi se omogućilo razlikovanje lezija sa UZV vizualizacijom se sparuje aspiracija tankom iglom koja osigurava uzorak koji se može citološki vizualizirati. Važno je napomenuti kako UsgFNAC nije metoda bez komplikacija (krvarenje, ozljeda živca, infekcija ...) te je ovisna o iskustvu liječnika koji ju provodi. USgFNAC u kontekstu bolesnika sa cN0 stadijem bolesti istraživana je primarno kao metoda praćenja promjena limfnih čvorova. Za sada je zaključeno kako zbog varijabilnih rezultata (učestalo lošijim), koji počivaju na nejednakim kriterijima u izvođenju USgFNAC i iskustvima operatera i samim nedostacima metode, elektivna disekcija i temeljita radiološka obrada ostaju bolja opcija cN0 vratova (21,22).

## **3. KARCINOMI GLAVE I VRATA**

Karcinomi pločastih stanica glave i vrata (HNSCC) razvijaju se iz sluzničnog epitela u usnoj šupljini, ždrijelu i grkljanu te su najčešće maligne bolesti koje se javljaju u glavi i vratu. Karcinomi glave i vrata su bili šesti najčešći karcinom u 2018. godini, s oko 890.000 novih slučajeva i 450.000 smrtnih slučajeva. 90% karcinoma glave i vrata činili su karcinomi pločastih stanica (23). Epidemiološke studije otkrile su širok raspon čimbenika rizika za HNSCC. Ti čimbenici rizika



uključuju konzumaciju duhana, konzumaciju alkohola, izloženost okolišnim zagađivačima i infekciju virusnim agensima, naime HPV-om i EBV-om.

### **3.1. HNSCC USNE ŠUPLJINE**

Anatomski je usna šupljina sačinjena od usne sluznice, jezika, gingive gornje I donje čeljusti, dna usne šupljine, retromolarnog trigonuma, bukalne sluznice I adneksa tvrdog nepca. Proteže se od vermilionna usne do spoja tvrdoga I mekog nepca superiorno I do cirkumvalatnih papila inferiorno. Razvoj karcinoma u ovoj anatomskoj regiji može bitno utjecati na brojne funkcije poput žvakanja, protoka sline, artikulacije govora itd.

HNSCC usne šupljine je najučestaliji karcinom gornjeg aerodigestivnog trakta, a globalno je zabilježeno 389 846 karcinoma usne šupljine I usnice sa oko 188 438 umrlih 2022. godine (24). U Hrvatskoj je zabilježeno 300 novih slučajeva 2021. godine (25).

Najutjecajni su rizični faktori konzumacija alkohola, duhanskih proizvoda I, specifično za regije u Aziji, betel oraščića. Žvakanje duhana se pokazalo kao veći neovisni rizični faktor od pušenja duhanskih proizvoda. Ipak kombinacije više navedenih supstanci za koje je poznato da se konzumiraju zajedno sinergističkim učinkom povećava rizik (26). Iako nije značajan za našu regiju betelov orah je jedan od prominentnijih rizičnih faktora na globalnoj razini. Procjene su da gotovo 10% svjetske populacije redovno žvače betelov orah, poglavito populacija Indije, Nepala I Pakistana (27).

U novije vrijeme se sumnja na ulogu infekcije HPV virusom razvoju karcinoma usne šupljine iako za sada studije ne upućuju na to da je odgovoran za relativno relevantnu karcinogenezu.

Sveukupno, petogodišnje preživljenje za pločasti stanični karcinom usne šupljine (OCSCC) iznosi oko 60%, ali varira od 10% do 82% ovisno o stadiju, dobi, rasi, komorbiditetima i lokaciji u usnoj šupljini (28).

#### **3.1.1. Klinička slika**

Važno je napomenuti premaligne lezije – leukoplakiju (bijeje boje) i eritroplakiju (predominantno polje crvene boje). Oralna leukoplakija povećava rizik razvoja oralnog karcinoma 40.8 puta dok eritroplakija progredira u karcinom u oko 45% (29,30). HNSCC usne šupljine se primarno

prezentira kao vidljiva masa. Neobično krvarenje, gibljivost zubi, otekline, bolovi i ulcerirana masa koja ne cijeli su neki od znakova. Bolest koja je napredovala može se prezentirati destrukcijom okolnih tkiva i metastazama u limfne čvorove.

### **3.1.2. Smjerovi metastaziranja**

Rak sluznice usne, s niskim rizikom metastaza, u početku zahvaća susjedne submentalne i submandibularne čvorove, a zatim jugularne čvorove (31). Rak tvrdog nepca također ima nizak metastatski potencijal i zahvaća bukcinator, pre-vaskularne facijalne i submandibularne, jugularne, a povremeno i retrofaringealne čvorove (31). Ostali oralni karcinomi primarno se šire na submandibularne i jugularne čvorove dok rak prednjeg dijela jezika ponekad se može izravno proširiti na donje jugularne čvorove (31).

### **3.1.3. Dijagnoza**

Specifičnost stajinga karcinoma oralne šupljine stoji u dubini invazije (DOI) koja je prepoznata kao neovisni prognostički faktor. Onkološki pacijenti sa višim DOI karcinoma su imali veću šansu nodalnih metastaza, veću šansu ponovne pojave bolesti i manje preživljenje (32).

Inicijalno temeljit klinički pregled usne šupljine, glave i vrata i anamnezu važno je nadopuniti radiološkim pretragama poput CT-a i MR. Dok CT i MR prednjače pri karakteriziranju primarne bolesti, u slučaju ponovne pojave bolesti ili stupnjevanja uznapredovale bolesti prednost ima PET-CT.

### **3.1.4. Staging**

Staging bolesti je po TNM klasifikaciji.

Svaka oznaka TNM naziva određuje jednu kategoriju:

- T kategorija opisuje primarni tumor
- N kategorija opisuje status i opseg zahvaćenosti limfnih čvorova
- M kategorija opisuje prisutnost udaljenih metastaza

TNM staging oralnih karcinoma je opisan u tablicama 1,2,3.

Tablica 1. T klasifikacija oralnog karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „**AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.**“, 2018.) (31).

Tx	Primarni tumor se ne može procijeniti
Tis	Karcinom in situ
T1	Tumor $\leq 2$ cm sa dubinom invazije $\leq 5$ mm
T2	Tumor $\leq 2$ cm sa dubinom invazije $> 5$ mm I $\leq 10$ mm ili tumor $> 2$ cm i $\leq 4$ cm sa dubinom invazije $\leq 10$ mm
T3	Tumor $> 2$ cm I $\leq 4$ cm sa dubinom invazije $> 10$ mm ili tumor $> 4$ cm sa dubinom invazije $\leq 10$ mm
T4	Umjereno ili veoma uznapredovala lokalna bolest
T4a	Umjereno uznapredovala lokalna bolest Tumor $> 4$ cm sa dubinom invazije $> 10$ mm ili tumorska invazija priležućih struktura
T4b	Vrlo uznapredovala lokalna bolest Tumorska invazija žvačnog prostora, pterigoidnih ploča, baze lubanje ili obavijanje a. carotis internae

Tablica 2. N klasifikacija oralnog karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.“, 2018.) (31).

NX	Regionalni se lč. Ne mogu procijeniti
N0	Bez metastaza u limfne čvorove
N1	Metastaza u jedan ipsilateralni limfni čvor $\leq 3$ cm u najvećoj dimenziji, ENE(-)
N2	Metastaza u jedan ipsilateralni limfni čvor $> 3$ cm I $< 6$ cm u najvećoj dimenziji, ENE(-) Ili Metastaza u više ipsilateralnih limfnih čvorova $< 6$ cm u najvećoj dimenziji, ENE(-) ili Metastaza u bilateralne limfne čvorove $< 6$ cm u najvećoj dimenziji, ENE(-)
N2a	Metastaza u jedan ipsilateralni limfni čvor $> 3$ cm I $< 6$ cm u najvećoj dimenziji, ENE(-)
N2b	Metastaza u više ipsilateralnih limfnih čvorova $< 6$ cm u najvećoj dimenziji, ENE(-)
N2c	Metastaza u bilateralne limfne čvorove $< 6$ cm u najvećoj dimenziji, ENE(-)
N3	Metastaza u limfni čvor $> 6$ cm u najvećoj dimenziji, ENE (-) Ili

	Metastaza u bilo koji limfni čvor, ENE (+)
N3a	Metastaza u limfni čvor >6cm u najvećoj dimenziji, ENE (-)
N3b	Metastaza u bilo koji limfni čvor, ENE (+)

Tablica 3. M klasifikacija oralnog karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.“, 2018.) (31).

M0	Bez udaljenih metastaza
M1	Prisutne udaljene metastaze

### 3.1.5. Terapija

Primarni je način liječenja planocelularnog karcinoma oralne šupljine lokalna resekcija sa ili bez disekcije vrata ili sa adjuvantnom radioterapijom (33). Ukoliko je početni tumor u pitanju preporuka je kirurška resekcija sa ili bez adjuvantne radioterapije prije definitivnog radioterapijskog liječenja (33). Utvrđeno je da DOI korelira s rizikom postojanja okultnih metastaza u cN0 stadiju bolesti. DOI je stoga jedan od glavnih parametara koji usmjerava odluku o provođenju elektivne disekcije (33). Međutim, važno je naglasiti da "cut-off" vrijednost DOI-a, pri kojoj se indicira elektivna disekcija, varira ovisno o regiji usne šupljine (33). Definitivno radioterapijsko liječenje je izbor u slučajeva gdje kirurška resekcija nije opcija ili nakon resekcije pacijent ima ozbiljan morbiditet I ispad funkcije. Ellis i sur. (34) su naveli da pacijenti u TNM stadiju I ili II imaju bolje preživljenje ako su bili podvrgnuti kirurškom postupku sa ili bez radioterapije od ljudi koji su bili podvrgnuti samo radioterapiji. Još jedna prednost primarnog kirurškog postupka je u mogućnosti preciznijeg staginga bolesti. Za karcinome niskog stadija načelno su očekivani prihvatljivi kozmetički i funkcionalni ishodi nakon zahvata. Liao i sur. (35) su zabilježili idealnu udaljenost negativnih rubova od 0,7cm kako ne bi dolazilo do suviše resekcije. Istančana problematika oralnog karcinoma je agresivna invazija lokalnih struktura i rane metastaze što dovodi do visoke stope ponovnog pojavljivanja bolesti.

Radioterapija je ključna komponenta u multimodalnom pristupu liječenju karcinoma usne šupljine, koja se koristi samostalno ili u kombinaciji s kirurgijom i kemoterapijom. Ova terapija koristi

ionizirajuće zračenje za destrukciju malignih stanica, temeljeći se na njihovoj osjetljivosti na oštećenja DNA uzrokovana zračenjem.

Kod lokalno uznapredovalih stadija (T3-T4, N1-N3), radioterapija se primjenjuje adjuvantno nakon kirurškog zahvata za smanjenje rizika od recidiva (33). U ovim slučajevima često se kombinira s kemoterapijom (kemoradioterapija) kako bi se pojačao terapijski učinak. U metastatskim stadijima (M1), radioterapija ima palijativnu ulogu, usmjerenu na ublažavanje simptoma i poboljšanje kvalitete života pacijenata.

Radioterapija karcinoma usne šupljine može izazvati akutne i kronične nuspojave. Akutne nuspojave uključuju mukozitis, dermatitis, disgeuziju i kserostomiju. Kronične komplikacije mogu uključivati osteoradionekrozu, fibrozu mekih tkiva i trajnu kserostomiju. Upravljanje nuspojavama zahtijeva multidisciplinarni pristup, uključujući simptomatsku terapiju, prehrambenu podršku i stomatološku skrb.

S obzirom da je usna šupljina anatomski heterogeno područje, svaka od nabrojanih anatomskih regija usne šupljine ima na svoj način specijaliziraniji pristup dijagnozi i liječenju.

### 3.2. KARCINOM NAZOFARINKSA

Nazofarinks je anatomsko područje koje zauzima kranijalni dio aerodigestivnog trakta. Povezuje nazalnu šupljinu sa ždrijelom. Krov mu čini baza lubanje, prednji zid je granica sa nazalnom šupljinom, lateralne i stražnji zid sačinjava ždrijelo te dno meko nepce. Anteroposteriorno se u prosjeku proteže 2cm dok su dimenzije vertikalnog promjera 4cm. Obilno je limfno i vaskularno opskrbljen te u blizini prolaze mnoštvo kranijalnih živaca što se očituje u šarenoj kliničkoj slici u slučaju lokalne invazije.

Posterolateralno u prostoru su locirani otvori Eustahijevih tuba. Intrinzični muskularni aparat je odgovoran za otvaranje tuba što rezultira drenažom srednjeg uha i izjednačavanjem tlaka između ova dva prostora. Oko otvora eustahijeve tube je torus tubarius te superoposteriorno od njega Rosenmullerova fossa koje je najčešće primarno sjelo nazofaringealnog karcinoma. Patološki procesi ovog prostora koji nisu karcinomske prirode najčešće su zbog adenoida odnosno limfnog tkiva postavljenog superoposteriorno u prostoru.

Nazofaringealni je karcinom jedan od češćih carcinoma glave i vrata. 2022. Je zabilježeno oko 120,434 novih i 73.482 smrtnih slučajeva (24). U Hrvatskoj su 2021. godine zabilježena 22 nova slučaja (25). Visok udio bolesti je na azijskom kontinentu sa 80% globalnih slučajeva. Južna se Kina se smatra endemskim područjem sa učestalošću od oko 30 na 100.000 stanovnika dok su jugoistočna azija, sjeverna Afrika, bliski istok i Arktik područja umjerenog rizika (37). Incidencija je viša u muškaraca nego u žena sa omjerom oko M/Ž=3/1.

Histološki WHO dijeli nazofaringealni karcinom u tri tipa: keratinizirajući karcinom pločastih stanica (WHO tip 1), Nekeratinizirajući karcinom koji se dijeli na diferencirani (WHO tip 2) i nediferencirani (WHO tip3) te bazaloidni karcinom pločastih stanica

Epidemiološki je nazofaringealni karcinom globalno relativno rijedak tip karcinoma. U regijama svijeta gdje je sporadičan poput na zapadu glavni su faktori rizika obiteljska predispozicija te alkohol i duhanski proizvodi. Sporadično se primarno radi o histološkom WHO tipu 1. Za razliku od toga u endemskim regijama NFK je učestaliji i pod utjecajem drugih rizičnih faktora poput Epstein Barr virusa, okoliša i genetike odnosno rase. Od okolišnih faktora zapažena je konzumacija zasoljene ribe bogate hlapljivim nitrozaminima. Najintragantnija je ovdje uloga EBV-

a u tumorigenezi. EBV je poznat biološki karcinogen i utjecaj virusa je ovdje potvrđen njegovom prisutnosti u većini zabilježenih slučajeva carcinoma nazofarinksa. Nediferencirani nazofaringealni karcinom je karcinom koji je najdosljednije povezan s latentnim EBV-om, koji se javlja u više od 95% slučajeva bez obzira na zemljopisno ili etničko porijeklo bolesti (37). Jasan je utjecaj starenja na 5-godišnje preživljenje koje opada sa 72% u dobnoj grupi od 15-45g. na 36% u dobnoj grupi od 65-74g (38).

### **3.2.1. Klinička slika**

Karcinom nazofarinksa najčešće se manifestira kao asimptomatska cervikalna masa. Čest simptom je intermitentna rinoreja, poteškoće u disanju te krvav sadržaj u sputumu. Rijetko se pojavljuje i epistaksa, pri čemu može doći do slijevanja krvavog sadržaja niz stražnji zid ždrijela. Zabilježeni su auditivni simptomi poput tinitusa, osjećaja punoće u uhu i gubitka sluha, kao i glavobolje. Karcinom nazofarinksa često zahvaća brojne kranijalne živce koji su blisko povezani s nazofarinksom, a najčešće zahvaća kranijalni živac V (trigeminus). Klasična trijada simptoma povezana s karcinomom nazofarinksa uključuje serozni otitis media, cervikalnu masu i nazalnu opstrukciju s epistaksom. Iako su ovi simptomi pojedinačno česti, rijetko se pojavljuju zajedno u ovako jasnoj kombinaciji.

### **3.2.2. Smjerovi metastaziranja**

Nazofaringealni se karcinom često prezentira sa ranim metastazama. Najčešće metastazira u retrofaringealne limfne čvorove te bilateralno jugularne i limfne čvorove uz akcesorni živac (31). Ovaj karcinom nije poznat po „skip“ metastazama i jedan je od karcinoma glave i vrata sa višim rizikom distalnog proširenja bolesti (31).

### **3.2.3. Dijagnoza**

Primarni je korak klinički pregled i endoskopska vizualizacija tumora sa biopsijom. Suplementarno je važna analiza krvi kako bi se dobili podatci o kompletnoj krvnoj slici, biokemijskim parametrima jetre i razini alkalne fosfataze

Detaljnije proširenost bolesti mogu potvrditi radiološke tehnike vizualizacije poput CT-a i MR-a gdje se MR čini vrijediji dok je CT još uvijek primarno oruđe za determinaciju koštane

zahvaćenosti. MR pruža bolju rezoluciju za infiltraciju parafaringealnih prostora, dubokih cervikalnih limfnih čvorova, intrakranijalne infiltracije i sličnih proširenja u meka tkiva. Za metastatsku bolest se najvrijednijom pokazala pretraga sa <sup>18</sup>F-fluordeoksiglukozom(<sup>18</sup>F-FDG)-PET. U zaključku za imaging u NFK i vizualizaciji proširenosti bolesti viših stadija najvrijednija je kombinacija MR I (<sup>18</sup>F-FDG)- PET (38). Svaki slučaj NFK-a bi trebao biti pod vodstvom multidisciplinarnog tima.

### 3.2.4. Staging

NFK je bolest čije liječenje uveliko ovisi o stagingu. Staging se određuje po TNM klasifikaciji i opisan je u tablicama 4,5,6. Posebnost staginga nazofaringealnog karcinoma je factor prisutnosti EBV-a. Konstantno otpuštanje EBV DNA u plazmu čini ga važnim biomarkerom za praćenje bolesti. Leung i sur. (39) su naveli kako se titar EBV DNA u plazmi pokazao kao značajan neovisan prognostički čimbenik, Visok titar EBV DNA u plazmi korelira s lošijim preživljenjem, prisutnošću rezidualne bolesti, ponovnom pojavom bolesti, te, još važnije, s povećanim rizikom za metastatsku bolest.

Tablica 4. T klasifikacija nazofaringealnog karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „**AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.**“, 2018.) (31).

Tx	Primarni tumor se ne može procijeniti
T0	Tumor nije pronađen ali postoji EBV+ zahvaćenost limfnih čvorova vrata
Tis	Karcinom in situ
T1	Tumor ograničen na nazofarinks ili se širi u orofarinks i/ili nosnu šupljinu bez invazije parafaringealnog prostora
T2	Tumor sa širenjem u parafaringealni prostor sa invazijom mekih tkiva ili izolirana invazija mekih tkiva
T3	Tumor sa infiltracijom koštanih struktura
T4	Tumor sa intrakranijalnim proširenjem, zahvaćanjem kranijalnih živaca, hipofarinksa, orbite, parotidne žlijezde i/ili invazija mekotkivnih struktura dalje od lateralne granice lateralnog pterigoidnog mišića



Tablica 5. N klasifikacija nazofaringealnog karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.“, 2018.) (31).

NX	Regionalni se lč. Ne mogu procijeniti
N0	Bez metastaza u limfne čvorove
N1	Unilateralne metastaze u cervikalne limfne čvorove i/ili unilateralne ili bilateralne metastaze u retrofaringealne lč., ≤6cm u najvećoj dimenziji, superiorno od kaudalne granice krikoidne hrskavice
N2	Bilateralne metastaze u cervikalne limfne čvorove., ≤6cm u najvećoj dimenziji, superiorno od kaudalne granice krikoidne hrskavice
N3	Unilateralne ili bilateralne metastaze u limfne čvorove, >6cm u najvećoj dimenziji i/ili proširenje inferiorno od kaudalne granice krikoidne hrskavice

Tablica 6. M klasifikacija nazofaringealnog karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.“, 2018.) (31).

M0	Bez udaljenih metastaza
M1	Prisutne udaljene metastaze

### 3.2.5. Terapija

Stadij I i II NFK-a liječi se radioterapijom, točnije radioterapijom moduliranog intenziteta (IMRT), zbog ograničenih mogućnosti kirurškog pristupa anatomskoj regiji (38). IMRT predstavlja noviju opciju radioterapijskog liječenja, koja omogućava preciznije ciljanje tumorske mase u usporedbi s drugim radioterapijskim tehnikama. Ova metoda se posebno ističe jer je, u usporedbi s drugim tehnikama, pokazala bolje stope preživljenja, bolje očuvanje funkcije i značajno smanjenje incidencije postoperativnih komplikacija, kao što su: kserostomija, trizmus, neurotoksičnost i disfagija (40).

Lokalno uznapredovala bolest sa proširenjem na limfne čvorove se standardno liječi konkomitantnom kemoradioterapijom (41).

Terapijske opcije u male lokalno rekurentne bolesti su: nazofaringektomija, brahiterapija, radiokirurgija, IMRT ili kombinacije kirurgije i radioterapije s ili bez konkomitantne kemoterapije (38). U slučaju da salvage operacija i reiradijacija nisu izgledne polučiti rezultate, opcija je kemoterapija (38). Slično je u slučaju metastatski proširene bolesti, u slučaju da je novodijagnosticirana opcija je kemoterapija sa adjuvantnom radioterapijom usmjerenom na tumorska sijela dok se u rekurentne metastatske bolesti odlučuje za kemoterapiju (38).

Liu i sur. (42) su u nedavnom istraživanju usporedili salvage endoskopsku nazofaringektomiju (ENPG) s IMRT-om (intenzitetno modulirana radioterapija) kod bolesnika s lokalno rekurentnom bolesti koja je liječiva. Iako je nazofaringektomija oduvijek bila opcija, radioterapija se češće koristila zbog mutilirajućeg karaktera otvorene nazofaringektomije. Ova studija je pokazala značajno bolje ishode u terapijskoj grupi liječenoj endoskopskom nazofaringektomijom. Trošogodišnje preživljenje u ENPG grupi iznosilo je 85,8%, dok je u IMRT grupi bilo 68,0%. ENPG grupa također je imala statistički bolje rezultate u trogodišnjoj stopi ponovne pojave bolesti. Potrebna su dodatna istraživanja, ali temeljem ovih uvjerljivih podataka očekuje se da bi mogao uslijediti zaokret prema ENPG postupku u liječenju lokalno rekurentne bolesti

### **3.3. KARCINOM OROFARINKSA**

Orofarinks je s gornje strane omeđen stražnjim rubom tvrdog nepca, a s donje strane valekulama i hioidnom kosti. Mišićni zid ždrijela definira posteriorne i posterolateralne granice orofarinksa, dok cirkumvalatne papile i palatoglosalni mišić označavaju prednje granice. Lateralni zidovi orofarinksa sastoje se od krajnika i fosae krajnika.

Postoje dva klinički važna potencijalna prostora oko orofarinksa. Sa stražnje strane postoji mogućnost invazije tumora u retrofaringealni prostor (iza konstriktora ždrijela). Bočno se nalazi parafaringealni prostor – obrnuta piramida bočno od konstriktora ždrijela između baze lubanje i hioidnog roga – koji sadrži pterigoidne mišiće, grane trigeminalnog živca i unutarnje maksilarne krvne žile. Oba ova prostora imaju implikacije za liječenje.

U svijetu je 2022. godine zabilježeno oko 106.000 tisuća novih slučajeva i oko 52.000 tisuće smrtnih slučajeva od karcinoma orofarinksa (24). U Hrvatskoj je 2021. godine zabilježen 181 novi slučaj (25). Kroz povijest primarni su rizični čimbenici izloženost alkoholu i duhanskom dimu. Njihov je utjecaj ovisan o dozi i međusobno se potencira (26). Konzumacija alkohola i duhana zajedno povećava rizik razvoja OPSCC tri do pet puta u odnosu na izoliranu konzumaciju jedne od supstanci (26). Dok duhanski dim sadržava poznati "koktel" karcinogenih stvari alkohol ima dvojako djelovanje: kao nadražujuće sredstvo koje sluznicu čini ranjivom na karcinogene stvari i direktno karcinogeno djelovanje njegovog metabolita (acetaldehid). Ovo su kroz povijest, primarno kroz 20. stoljeće, globalno bili glavni rizični faktori razvoja OPSCC pa je smanjenje konzumacije istih dovelo do pada globalne incidencije pri početku tisućljeća. Ipak, OPSCC je opet u porastu, ali je etiologija drugačija, trenutno je glavni rizični čimbenik kojemu možemo pripisati razvoj oko 50% i više OPSCC-a u zapadnim zemljama zaraza visokorizičnim sortama anogenitalnog HPV-a, primarno soja 16 (43). Oralna je infekcija HPV-om povezana sa brojem spolnih odnosa u kojima se upražnjavalo zadovoljavanje oralnim putem. Zaraženost pacijenta bilo kojim visokorizičnim sojem HPV-a povećava rizik razvoja karcinoma 4,44 puta (44). Promjena etiologije karcinoma je rezultirala promjeni populacije koja je pogođena bolešću – iz predominantno starijih muškaraca bijele rase i slabijeg socioekonomskog statusa koji su konzumenti duhana i alkohola u mlađe muškarce koji ne puše. Osim navedenih rizičnih čimbenika dobro je spomenuti i dijetu koja se bazira na mesnim proizvodima a siromašna je na povrću i voću, visok BMI, slabu higijenu usne šupljine te genetsku predispoziciju. Zaključno, OPSCC je jedan od karcinoma sa najbržim rastom u incidenciji u zapadnom svijetu.

Histopatološki karcinomi orofarinksa su derivirani iz različitih tkiva koja su tamo normalno prisutna. Najučestalije je tkivo pločastog epitela pa je tako i planocelularni tip karcinoma najčešći sa 85-90% te će o njemu govoriti u ovom poglavlju. Više formi planocelularnog karcinoma postoji ali se većina karakterizira kao keratinizirajući ili ne keratinizirajući, sa ili bez maturacije dok je ne keratinizirajući najviše povezan sa HPV infekcijom (45). WHO je OPSCC podijelio na HPV+ i HPV- varijantu s obzirom na drugačiji tijek bolesti i biološke karakteristike karcinoma. HPV+ OPSCC je varijanta sa boljim odgovorom na liječenje i značajno boljim preživljenjem (44).

### 3.3.1. Klinička slika

OPSCC se primarno prezentira kao cervikalna masa ili grlobolja. Također može biti široka paleta simptoma poput disfagije, globus fenomena, vidljive mase, boli u uhu i boli pri gutanju. Važno je bilo kakve mase ovog područja temeljito ispitati pošto se mnogo benignih promjena slično prezentira. Najučestalije lokalizacije pojave karcinoma su baza jezika i tonzilarna fossa.

### 3.3.2. Smjerovi metastaziranja

Rizik od širenja na regionalne limfne čvorove kod karcinoma ždrijela je visok. Karcinomi orofarinksa obično zahvaćaju gornje i srednje jugularne limfne čvorove, a rjeđe submentalne/submandibularne čvorove. Karcinomi baze jezika često pokazuju bilateralnu limfnu drenažu.

### 3.3.3. Dijagnoza

Temelj dijagnostike tumora je direktna fleksibilna endoskopija sa biopsijom te slikovne pretrage. Za staging glavna su oruđa MR i FDG-PET. Važna je imunohistokeimjska analiza i in situ hibridizacija kako bi se odredio HPV status promjene.

### 3.3.4. Staging

Staging orofaringealnog karcinoma se provodi po TNM klasifikaciji.

S obzirom da su drugačiji klinički entiteti HPV+ i HPV- karcinom orofarinksa imaju drugačiji staging.

HPV (p16+) orofaringealni karcinom je opisan u tablicama 7,8,11.

HPV(p16-) orofaringealni karcinom je opisan u tablicama 9,10,11.

Tablica 7. T klasifikacija HPV (p16+) orofaringealnog karcinoma karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.“, 2018.) (31).

T0	Nema dokaza o primarnom tumoru
Tis	Karcinom in situ

T1	Tumor $\leq 2\text{cm}$ u najvećoj dimenziji bez ekstraparenhimskog širenja
T2	Tumor $> 2\text{cm}$ i $\leq 4\text{cm}$ i najvećoj dimenziji
T3	Tumor $> 4\text{cm}$ u najvećoj dimenziji ili tumor proširen na lingvalnu površinu epiglotisa
T4	Umjereno uznapredovala lokalna bolest Tumor invadira larinks, ekstrinzične jezične mišiće, medijalni pterigoid, tvrdo nepce ili mandibulu (ili još šira invazija)

Tablica 8. N klasifikacija HPV (p16+) orofaringealnog karcinoma karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.“, 2018.) (31).

NX	Regionalni se lč. Ne mogu procijeniti
N0	Bez metastaza u limfne čvorove
N1	Jedan ili više ipsilateralni lč. Zahvaćeno, niti jedan više od 6cm
N2	Kontralateralni ili bilateralni lč. Zahvaćeni, niti jedan veći od 6cm
N3	Zahvaćeni lč. Veći od 6cm

Tablica 9. T klasifikacija HPV (p16-) orofaringealnog karcinoma karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.“, 2018.) (31).

T0	Nema dokaza o primarnom tumoru
Tis	Karcinom in situ
T1	Tumor $\leq 2\text{cm}$ u najvećoj dimenziji bez ekstraparenhimskog širenja
T2	Tumor $> 2\text{cm}$ i $\leq 4\text{cm}$ i najvećoj dimenziji
T3	Tumor $> 4\text{cm}$ u najvećoj dimenziji ili tumor proširen na lingvalnu površinu epiglotisa
T4	Umjereno uznapredovala ili vrlo uznapredovala lokalna bolest
T4a	Umjereno uznapredovala lokalna bolest Tumor invadira larinks, ekstrinzične jezične mišiće, medijalni pterigoid, tvrdo nepce ili mandibulu
T4b	Vrlo uznapredovala lokalna bolest

	Tumor invadira lateralni pterigoidni mišić, pterigoidne ploče, lateralni nazofarinks, bazu lubanje ili obgrljuje karotidnu arteriju
--	---

Tablica 10. N klasifikacija HPV (p16-) orofaringealnog karcinoma karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.“, 2018.) (31).

NX	Regionalni se lč. Ne mogu procijeniti
N0	Bez metastaza u limfne čvorove
N1	Metastaza u jednom ipsilateralnom limfnom čvoru, 3 cm ili manjem u najvećoj dimenziji i bez ektranodalne ekstenzije (ENE-)
N2	Metastaza u jednom ipsilateralnom čvoru većem od 3 cm, ali ne većem od 6 cm u najvećoj dimenziji,ENE(-) Ili metastaze u više ipsilateralnih limfnih čvorova, nijedan veći od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(-) ili u bilateralnim ili kontralateralnim limfnim čvorovima, nijedan veći od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(-)
N2a	Metastaza u jednom ipsilateralnom čvoru većem od 3 cm, ali ne većem od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(-)
N2b	Metastaze u više ipsilateralnih čvorova, nijedan veći od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(-)
N2c	Metastaze u bilateralnim ili kontralateralnim limfnim čvorovima, nijedan veći od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(-)
N3	Metastaza u limfnom čvoru većem od 6 cm u najvećoj dimenziji ENE(-) ili metastaza u bilo kojem čvoru s klinički očitom ektranodalnom ekstenzijom (ENE+)
N3a	Metastaza u limfnom čvoru većem od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(-)

N3b	Metastaza u bilo kojem čvoru(ima) s klinički očitom ekстранodalnom ekstenzijom (ENE+)
-----	---

Tablica 11. M klasifikacija HPV (p16-) i HPV (p16+) orofaringealnog karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.“, 2018.) (31).

M0	Bez udaljenih metastaza
M1	Prisutne udaljene metastaze

### 3.3.5. Terapija

Terapija karcinoma je ovisna o stadiju. Terapijske su opcije kirurška resekcija, radioterapija I kemoterapija te kombinacije istih.

OPSCC početnog stadija (T1-T2 N0) je dostupan kirurškom liječenju razvojem novijih tehnika poput TORS (trans oralna resekcijska kirurgija) I TLMS (trans oralna laserska mikrokirurgija) koji za razliku od prijašnjih kirurških pristupa orofarinksu ostavljaju minimalni funkcijski nedostatak. Yeh i sur. (46) su usporedili TORS tehniku sa primarnom radijacijom te su prikazali slične ishode preživljenja ali sa boljim funkcionalnim ishodima zbog boljeg profila toksičnosti te posljedično boljim rezultatima na upitnicima o kvaliteti života. Ovo je važan podatak pogotovo za populaciju sa HPV+ OPSCC s obzirom da pogađa mlađu populaciju na koju bi morbiditet uzrokovan primarnom radijacijom utjecao kroz dulje razdoblje u odnosu na populaciju koju pogađa HPV-OPSCC. Većina pacijenata adjuvantno prima nakon resekcijskog postupka radioterapiju dok neki I kemoterapiju.

Toksičnosti uzrokovane kemoradioterapijom uključuju disfagiju, kserostomiju, fibrozu, osteoradionekrozu, neutropeniju, nefrotoksičnost, ototoksičnost i povećan rizik od pojave sekundarnih primarnih malignosti.

Uznapredovala bolest se tradicionalno liječi kemoradioterapijom i u slučaju nodalne bolesti odgovarajućom disekcijom vrata (47).

### **3.4. KARCINOM HIPOFARINKSA**

Hipofarinks se nalazi ispod razine epiglotisa i omeđen je faringoepiglotnim naborom superiorno i gornjim ezofagealnim sfinkterom inferiorno. Odnosi se na dio ždrijela gdje se šupljina sprijeda razdvaja u grkljan, a straga u jednjak. Sadrži tri glavne strukture: stražnji zid ždrijela, piriformne sinuse i postkrikoidno područje. Piriformni sinusi su dvije kruškolike udubine smještene s obje strane otvora grkljana, tamo se često nalaze ostatci hrane. Medijalno od piriformnih sinusa nalaze se ariepiglotidni nabori. Hipofarinks je inerviran od superiornog laringealnog živca (SLN) koji daje osjetilnu inervaciju preko unutarnje grane, kao i motoričku inervaciju preko vanjske grane SLN-a te faringealnih motornih grana koje su povezane s konstriktornim mišićima i krikotiroidnim mišićem. Hipofarinks ima bogatu limfnu drenažu prema jugularnim čvorovima kao i retrofaringealnim limfnim čvorovima. Karcinom se pojavljuje najčešće u piriformnom sinusu, zatim na stražnjem zidu i najrjeđe u postkrikoidnom području.

Hipofaringealni karcinom je većinski kao i ostali karcinomi glave i vrata histološki planucelularnog tipa. Etiologija nastanka karcinoma je primarno zbog okolišnih faktora sa naglaskom na konzumaciju alkoholnih proizvoda i duhanskoga dima. Za razliku od nekih prijašnje navedenih sijela karcinoma glave i vrata u hipofarinksu nije nađena značajna povezanost sa biološkom karcinogenezom. Najčešće je pogođena populacija starijih muškaraca bijele rase sa rizičnim navikama. Karcinom je jedan od rijedih od karcinoma glave i vrata sa 86 257 zabilježenih slučajeva globalno i 40 902 zabilježenih smrtnih ishoda 2022. godine (24). U Hrvatskoj su 2021. godine zabilježena 92 nova slučaja (25).

#### **3.4.1. Klinička slika**

Karcinom hipofarinksa je karcinom sa lošom prognozom i agresivnim karakterom. Manjak opcija screeninga i izostanak ranih simptoma koji bi izazvali sumnju rezultiraju dijagnozom u uznapredovalim stadijima. Rano se može prezentirati poput benignog stanja kao što je GERB i daljnje odgoditi dijagnozu bolesti. Lokalizacija karcinoma u piriformnim sinusima gdje je najčešće



primarno sjelo ove regije je teško dostupna vizualizaciji. Prvi simptomi na koji se postavlja sumnja je najčešće globus fenomen, disfagija, promuklost zbog invazije laringealnih struktura i razvoj čvora na vratu. Pri dijagnozi klinički pozitivna invazija cervikalnih limfnih čvorova je prisutna u 70% (48). Zbog obilne lokalne limfovaskularne opskrbe često je submukozno lokalno proširenje i prisutnost metastatske bolesti.

### **3.4.2. Smjerovi metastaziranja**

Karcinomi hipofarinksa šire se na susjedne parafarinksalne, paratrahealne, te srednje i donje jugularne limfne čvorove (31). Bilateralna limfna drenaža je česta. Superiorni medijastinalni limfni čvorovi smatraju se regionalnim limfnim čvorovima (razina VII).

### **3.4.3. Dijagnoza**

Važna je temeljita anamneza i klinički pregled. Poželjna je vizualizacija primarne lokalizacije karcinoma endoskopskim metodama koja nije uvijek moguća. Ponekad ako je karcinom na teško dostupnom mjestu za vizualizaciju, npr. piriformni sinusi, potrebno je uz anesteziju provesti pretrage iako to ne garantira jasne rezultate (48). Uz uspješnu vizualizaciju obvezno je uzimanje I analiza bioptata (48). Često je bolest lokalno proširena pri dijagnozi pa za se za staging koristi CT i MR metodama sa kontrastom. Zbog tendencije submukoznom širenju i zahvaćanju limfnih čvorova preferencija je korištenju MR. UZV je moguć za procjenu dostupnih limfnih čvorova. Preporučena je u obradi i rutinska snimka prsišta.

### **3.4.4. Staging**

Staging hipofaringealnog karcinoma se provodi po TNM klasifikaciji i opisan je u tablicama 12,13,14.

Tablica 12. T klasifikacija hipofaringealnog karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „**AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.**“, 2018.) (31).

Tx	Primarni tumor se ne može procijeniti
Tis	Karcinom in situ

T1	Tumor ograničen na jedan podregiju hipofarinksa i/ili 2 cm ili manji u najvećoj dimenziji
T2	Tumor zahvaća više od jedne podregije hipofarinksa ili susjedno područje, ili je veći od 2 cm, ali ne veći od 4 cm u najvećoj dimenziji, bez fiksacije hemilarinksa
T3	Tumor veći od 4 cm u najvećoj dimenziji, s fiksacijom hemilarinksa ili ekstenzijom na ezofagealnu sluznicu
T4	Umjereno uznapredovala i vrlo uznapredovala lokalna bolest
T4a	Umjereno uznapredovala lokalna bolest Tumor zahvaća tiroidnu ili krikoidnu hrskavicu, hioidnu kost, štitnjaču, mišiće jednjaka ili meka tkiva središnjeg kompartmenta
T4b	Vrlo uznapredovala lokalna bolest Tumor zahvaća prevertebralnu fasciju, obuhvaća karotidnu arteriju ili zahvaća mediastinalne strukture

Tablica 13. N klasifikacija hipofaringealnog karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.“, 2018.) (31).

NX	Regionalni se lč. Ne mogu procijeniti
N0	Bez metastaza u limfne čvorove
N1	Metastaza u jednom ipsilateralnom limfnom čvoru, 3 cm ili manjem u najvećoj dimenziji i bez ekстранodalne ekstenzije (ENE–)
N2	Metastaza u jednom ipsilateralnom čvoru većem od 3 cm, ali ne većem od 6 cm u najvećoj dimenziji, ENE(–) Ili metastaze u više ipsilateralnih limfnih čvorova, nijedan veći od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(–) ili u bilateralnim ili kontralateralnim limfnim čvorovima, nijedan veći od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(–)

N2a	Metastaza u jednom ipsilateralnom čvoru većem od 3 cm, ali ne većem od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(-)
N2b	Metastaze u više ipsilateralnih čvorova, nijedan veći od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(-)
N2c	Metastaze u bilateralnim ili kontralateralnim limfnim čvorovima, nijedan veći od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(-)
N3	Metastaza u limfnom čvoru većem od 6 cm u najvećoj dimenziji ENE(-) ili metastaza u bilo kojem čvoru s klinički očitom ektranodalnom ekstenzijom (ENE+)

Tablica 14. M klasifikacija hipofaringealnog karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.“, 2018.) (31).

M0	Bez udaljenih metastaza
M1	Prisutne udaljene metastaze

### 3.4.5. Terapija

Terapija karcinoma hipofarinksa temelji se na precizno određenom stadiju bolesti i mogućnosti resekcije primarnog tumora. Stadij određuje i raspored terapijskih intervencija u slučaju multimodalnog liječenja.

U niskom stadiju karcinoma sa cT1 ili cT2 tumorskim dimenzijama bez nodalnih ili udaljenih možemo birati između kirurške i onkološke terapije. Primarna radioterapija (IMRT tehnika) se pokazala usporedivom sa primarnom resekcijom u ovom stadiju bolesti (48). U slučaju izbora kirurškog liječenja, u bilo kojem stadiju bolesti obvezno je učiniti disekciju vrata, koja će ovisiti o primarnom sjelu bolesti, ali i prisutnosti pozitivnih limfnih čvorova na vratu (48).

Pacijenti sa stadijem bolesti u kojem su prisutne nodalne metastaze ili cT2-3 parcijalna ili totalna laringektomija sa faringektomijom je primarna kirurška opcija sa ili bez adjuvantne radio- ili

kemoradioterapije (48). Lefebvre i sur. (49) su u velikoj studiji u svrhu opravdanja pristupa očuvanja larinksa, usporedili su terapijske opcije u pacijenata s uznapredovanim karcinomom hipofarinksa. Usporedili su kirurški pristup (totalna laringektomija sa parcijalnom faringeotomijom i disekcijom vrata) i indukcijski kemoterapijski protokol sa mogućom adjuvantnom radioterapijom (studija je starija pa je primijenjena starija inačica radioterapije, ne IMRT, što ide u korist kemoterapijskom protokolu). Iako je 10-godišnje preživljenje loše ali usporedivo u obje kohorte, u kemoterapijskoj kohorti je sačuvana laringealna funkcija.

Dodatne opcije za pacijente koji nisu odgovorili na terapiju je „salvage“ operacija i palijativna skrb za pacijente sa neresektabilnom bolešću.

### **3.5. KARCINOM LARINKSA**

Grkljan je sastavljen od složenog okvira šupljina, hrskavica, mišića, membrana, ligamenata i sluznica. Funkcija je grkljana održavanje prohodnog dišnog puta i omogućavanje funkcije vokalizacije. Anatomske podregije grkljana uključuju: supraglotisni grkljan, glotisni grkljan i subglotisni grkljan.

2022. Godine je zabilježeno 189.191 novih slučajeva i 103.359 smrtnih slučajeva globalno (24). U Hrvatskoj je 2021. godine zabilježeno 284 nova slučaja (25). Histološki je karcinom u velikoj većini (oko 98%) planocelularnog tipa (50). Najčešće primarno sjelo laringealno karcinoma je u glotičkoj regiji koju prati supraglotička regija dok su infraglotički karcinomi rijetki. Glavni su rizični čimbenici konzumacija alkohola i duhanskoga dima pa je tome sukladna i populacija koju najviše pogađa ovaj tip karcinoma, stariji muškarci slabijeg socioekonomskog statusa. Najčešće zahvaća dobnu skupinu od 50 do 70 godina. Osim navedenih rizičnih čimbenika važno je spomenuti i GERB, azbest i izloženost radijaciji. U područjima gdje se konzumira, betel orah je povezan sa razvojem supraglotičkog karcinoma. Moguća je i uloga zaraze virusom HPV-a ali u mnogo manjem značaju od one u orofarinksu (51).

### **3.5.1. Klinička slika**

Prezentacija karcinoma larinksa je uvelike ovisna o regiji larinksa u kojoj se primarno pojavi. Karcinomi supraglotičke regije imaju predispoziciju ranijem limfogenom metastaziranju pa se mogu prezentirati češće kao masa na vratu. Također se prezentiraju uz disfagične tegobe ili ugrožen dišni put zbog veličine karcinoma. Glotički se karcinomi prezentiraju promuklošću zbog blizine glasiljki, kroničnim kašljem, stridorom, bolnošću i hemoptizom. Subglotički se karcinomi prezentiraju stridorom, dispnejom i kao masa na vratu. Njihov je rast podmukao pa se, kao i supraglotički karcinomi, često prvo prezentira kao masa na vratu. Dijagnozu često otežava konzumacija duhanskoga dima koji je jedan od glavnih rizičnih čimbenika zbog "maskiranja" klasičnih simptoma poput kašlja, bolnosti i promuklosti.

### **3.5.2. Smjerovi metastaziranja**

Dok je glotis slabo limfovaskularno opskrbljen i rijetko metastazira, supraglotis ima obilnu bilateralnu opskrbu i često su prisutne metastaze. Glotisni i subglotisni karcinomi primarno metastaziraju u prelaringealne, paralaringealne, pretrahealne i paratrahealne lč. te jugularni lanac (31). Supraglotisni karcinomi metastaziraju najčešće u lč. jugularnog lanca te rijetko submandibularne i retrofaringealne lč. (napomena: supraglotisni češće metastaziraju u gornje i srednje dok subglotisni u srednje i donje lč. jugularnog lanca) (31).

### **3.5.3. Dijagnoza i staging**

Dijagnostička se obrada temelji na pažljivo uzetoj anamnezi i temeljitom kliničkom pregledu glave i vrata. Za procjenu primarnog sijela karcinoma i njegovih dimenzija važna je detaljna vizualna obrada fiberoptičkim fleksibilnim laringoskopskim uređajem u anesteziji. Uz vizualizaciju karcinoma za definitivnu dijagnozu potrebna je biopsija i histološka analiza bioptata. Rutinska je vizualizacija područja glave, vrata i prsišta radiološkim tehnikama MR i CT za potrebe staginga bolesti. MR se pokazao vrjednijim za procjenu lokalne invazije zbog bolje mogućnosti vizualizacije zahvaćanja hrskavičnog tkiva. Za procjenu statusa cervikalnih limfnih čvorova opcije su MR, CT i UZV analiza sa citopunkcijom.

### 3.5.4. Staging

Staging bolesti se provodi na temelju TNM sustava i opisan je u tablicama 15, 16, 17, 18, 19.

Staging je jednak u N i M kategoriji za karcinome sve tri regije dok se razlikuje u T kategoriji.

Tablica 15. T klasifikacija supraglotisnog karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „**AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.**“, 2018.) (31).

Tx	Primarni tumor se ne može procijeniti
Tis	Karcinom in situ
T1	Tumor ograničen na jedan regiju supraglotisa sa normalnom pokretljivošću glasnica
T2	Tumor zahvaća više od jedne susjedne regije supraglotisa ili glotisa ili regiju van supraglotisa bez fiksacije larinksa
T3	Tumor ograničen na larinks sa fiksacijom glasnica i/ili invazijom jedne od sljedećih struktura: postrikoidna area, preepiglottički prostor, paraglottički prostor, unutarnji korteks štitne hrskavica
T4	Umjereno uznapredovala i vrlo uznapredovala lokalna bolest
T4a	Umjereno uznapredovala lokalna bolest Tumor zahvaća korteks tiroidne hrskavice i proširen je u tkiva van larinksa
T4b	Vrlo uznapredovala lokalna bolest Tumor zahvaća prevertebralni prostor, obgrljuje karotidnu arteriju ili invadira medijastinalne strukture

Tablica 16. T klasifikacija glotisnog karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „**AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.**“, 2018.) (31).

Tx	Primarni tumor se ne može procijeniti
Tis	Karcinom in situ
T1	Tumor ograničen na glasnice sa sačuvanom pokretljivošću

T1a	Tumor ograničen na jednu glasnicu
T1b	Tumor na obje glasnice
T2	Tumor se širi u supra- i/ili subglotis sa/ili ograničenom pokretljivošću glasnica
T3	Tumor ograničen na larinks sa fiksacijom glasnica i/ili invazijom paraglotičko prostora sa/ili invazijom unutarnjeg korteksa štitne hrskavice
T4	Umjereno uznapredovala i vrlo uznapredovala lokalna bolest
T4a	Umjereno uznapredovala lokalna bolest Tumor zahvaća vanjski korteks tiroidne hrskavice i proširen je u tkiva van larinksa
T4b	Vrlo uznapredovala lokalna bolest Tumor zahvaća prevertebralnu prevertebralni prostor, obgrljuje karotidnu arteriju ili invadira medijastinalne strukture

Tablica 17. T klasifikacija subglotisnog karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „**AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.**“, 2018.) (31).

Tx	Primarni tumor se ne može procijeniti
Tis	Karcinom in situ
T1	Tumor ograničen na subglotis
T2	Tumor se širi na glasnice sa normalnom ili ograničenom pokretljivošću
T3	Tumor ograničen na larinks sa fiksacijom glasnica i/ili invazijom paraglotičko prostora sa/ili invazijom unutarnjeg korteksa štitne hrskavice
T4	Umjereno uznapredovala i vrlo uznapredovala lokalna bolest
T4a	Umjereno uznapredovala lokalna bolest Tumor zahvaća krikoidnu ili štitnu hrskavicu i/ili proširen je u tkiva van larinksa
T4b	Vrlo uznapredovala lokalna bolest Tumor zahvaća prevertebralnu prevertebralni prostor, obgrljuje karotidnu arteriju ili invadira medijastinalne strukture

Tablica 18. N klasifikacija laringealnog karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.“, 2018.) (31).

NX	Regionalni se lč. Ne mogu procijeniti
N0	Bez metastaza u limfne čvorove
N1	Metastaza u jednom ipsilateralnom limfnom čvoru, 3 cm ili manjem u najvećoj dimenziji i bez ekстранodalne ekstenzije (ENE–)
N2	Metastaza u jednom ipsilateralnom čvoru većem od 3 cm, ali ne većem od 6 cm u najvećoj dimenziji,ENE(–) ili metastaze u više ipsilateralnih limfnih čvorova, nijedan veći od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(–) ili u bilateralnim ili kontralateralnim limfnim čvorovima, nijedan veći od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(–)
N2a	Metastaza u jednom ipsilateralnom čvoru većem od 3 cm, ali ne većem od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(–)
N2b	Metastaze u više ipsilateralnih čvorova, nijedan veći od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(–)
N2c	Metastaze u bilateralnim ili kontralateralnim limfnim čvorovima, nijedan veći od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(–)
N3	Metastaza u limfnom čvoru većem od 6 cm u najvećoj dimenziji ENE(–) ili metastaza u bilo kojem čvoru s klinički očitom ekстранodalnom ekstenzijom (ENE+)
N3a	Metastaza u limfnom čvoru većem od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(–)
N3b	Metastaza u bilo kojem čvoru(ima) s klinički očitom ekстранodalnom ekstenzijom (ENE+)



Tablica 19. M klasifikacija laringealnog karcinoma (preuzeto i prilagođeno iz „**AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.**“, 2018.) (31).

M0	Bez udaljenih metastaza
M1	Prisutne udaljene metastaze

### 3.5.5. Terapija

Terapija karcinoma larinksa uvelike ovisi o stadiju i sijelu.

Terapija karcinoma u ranom stadiju nije uniformna. Studije pokazuju kako više modaliteta pruža identične ishode pa odabir između kirurškog, kemoterapijskog ili radioterapijskog pristupa ovisi o patohistološkim karakteristikama samoga karcinoma, stanju pacijenta i stručnosti tima (52). S obzirom na popularnost pristupa očuvanja funkcije pristranost je radioterapijskim protokolima. O tome hoće li se provoditi kirurški zahvat ovisi i stupanj invazije funkcijski vitalnih struktura laringealnog prostora. Remmelts i suradnici su usporedili CO2 lasersku kirurgiju sa primarnom radioterapijom za karcinome ranog stadija i prikazali marginalno bolje ishode preživljenja i očuvanja larinksa u kirurškom pristupu ali s većom incidencijom promuklosti postoperativno nakon tretmana T1b lezija (53). Zaključno, s obzirom na ograničenja studije, CO2 laserska kirurgija može biti opcija u incidentnim slučajevima gdje je moguća totalna resekcija ali radioterapija ostaje primarni modalitet liječenja za karcinome ranog stadija larinksa (52). Za karcinome ovako ranijeg stadija ne preporučuje se multimodalno liječenje zbog lošijih funkcijskih ishoda (52). Osim navedenih još je opcija otvorena parcijalna laringektomija koja se rijetko indicira. Važno je napomenuti da je razlika u terapiji supraglotičkih i glotičkih karcinoma ranog stadija u tome da u supraglotičkim karcinomima ima mjesta za bilateralnu selektivnu disekciju razina II i III zbog tendencije ranijem širenju u lokalne limfne čvorove.

U uznapredovalim karcinomima konkomitantna kemoradioterapija se pokazala kao boljim tretmanom s obzirom na preživljenje i funkcijske ishode ali imaju višu stopu kasnije toksičnosti i komplikacija (52). I u ovom je slučaju pristup preferencije tretmanu koji bi najmanje utjecao na funkciju. Selektivna disekcija je potrebna ali opseg disekcije ovisi o statusu čvorova.

### **3.6. KARCINOM ŽLIJEZDA SLINOVNICA**

Karcinomima žlijezda slinovnica smatraju se karcinomi velikih slinovnica kao što su parotidna, sublingvalna i submandibularna žlijezda te mnoštva manjih slinovnica gornjeg aerodigestivnog trakta. Problematika karcinoma slinovnica je heterogenost tkiva koje ih sačinjavaju pa tako i heterogenost tipova karcinoma koji se mogu manifestirati. S obzirom na rijetkost pojave karcinoma u kombinaciji sa mnoštvom histoloških tipova teško je odrediti optimalnu terapiju za svaki.

Karcinomi velikih žlijezda slinovnica 2022. godine bilježe 55083 novih i 23942 smrtnih slučaja globalno (24). U Hrvatskoj je 2021. godine zabilježena su 73 nova slučaja (25). To su rijetki karcinomi sa minimalnim udjelom u ukupnom broju karcinoma glave i vrata ali je važno reći kako je Hrvatska jedna od zemalja sa najvišom incidencijom globalno te je incidencija općenito viša u zapadnom svijetu (54). Trendovi upućuju na povišenje incidencije u nedavnom razdoblju sa produljenjem preživljenja (54). Najviše pogođena dobna skupina je ona starija od 65 godina sa blagom tendencijom pojavljivanja u muškaraca. Rizični faktori nisu jasno određeni ali se sumnja se na prehrambene navike (procesuirano meso), izloženost radijaciji i duhanski dim.

WHO je podijelio karcinome žlijezda slinovnica u 24 različita tipa od kojih su najčešći po redu veličine: mukoepidermoidni karcinom, adenoid cistični karcinom, nespecificirani adenokarcinom i karcinom salivarnih duktusa (55). Karcinomi se najčešće dijele na one koji su porijekla velikih i malih žlijezda slinovnica. Najčešće sjelo karcinoma velikih žlijezda slinovnica je parotidna žlijezda nakon koje slijedi submandibularna i najrjeđe sublingvalna (55). Važno je napomenuti da iako su češći karcinomi u velikim slinovnicama, većina je tumorskih tvorbi velikih slinovnica benignoga karaktera, dok je u malim slinovnicama čak do 80% maligno (55).

#### **3.6.1. Klinička slika**

Karcinomi se slinovnica većinom prezentiraju kao asimptomatska masa. Moguć je ubrzan rast mase, trizmus, neuralgična bol i oštećenje živaca u bliskom odnosu sa karcinomom. Ponekad su vidljivi povećani limfni čvorovi na vratu.

Svaki od specifičnih histoloških tipova karcinoma ima neke posebnosti u svojoj prezentaciji čiji je opis van okvira ovoga rada.

### 3.6.2. Smjer metastaziranja

Karcinomi žlijezda slinovnica imaju metastatski potencijal uvelike ovisan o histološkom tipu i gradusu karcinoma. Često metastaziraju u glandularne limfne čvorove, a zatim prate jugularni lanac (31). Moguće su metastaze u retrofaringealne lč. i ponekad u apeks posteriornog trokuta (31).

### 3.6.3. Dijagnoza

Dijagnoza počiva na temeljito ispitanoj anamnezi i kliničkom pregledu glave i vrata. Važno je ispitati funkciju kranijalnih živaca. Za daljnju dijagnozu promjene dostupne su opcije UZV, MR i CT. UZV je jednostavna i jeftina pretraga koja pruža informacije o primarnom tumoru i može se nadopuniti punkcijom i aspiracijom. UZV je također koristan u procjeni drenažnih limfnih čvorova. Ograničenje UZV-a je u razlikovanju benignih od tvorba niske malignosti (56). MR je vrijednija metoda i metoda izbora za pretragu primarnog karcinoma slinovnica zbog mogućnosti procjene mekotkivne i perineuralne invazije. PET-CT nije metoda izbora za inicijalnu procjenu promjene zbog sličnih karakteristika nakupljanja izotopa u nekih benignih lezija (Whartinov tumor) ali ima veliku korist u procjeni proširenja bolesti visokog stadija i lokalno rekurentne bolesti (57).

Biopsija je kontraindiciran postupak zbog blizine i mogućnosti oštećenja neuralnih struktura.

### 3.6.4. Staging

Staging karcinoma slinovnica je kontroverzan iz navedenih heterogenosti promjena ali se još uvijek TNM klasifikacija smatra najprikladnijom i prikazana je u tablicama 20, 21, 22.

Tablica 20. T klasifikacija karcinoma slinovnica (preuzeto i prilagođeno iz „AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.“, 2018.) (31).

Tx	Primarni tumor se ne može procijeniti
T0	Nema dokaza o primarnom tumoru
Tis	Karcinom in situ
T1	Tumor $\leq 2$ cm u najvećoj dimenziji bez ekstraparenhimskog širenja
T2	Tumor $> 2$ cm i $\leq 4$ cm i najvećoj dimenziji bez ekstraparenhimskog širenja
T3	Tumor $> 4$ cm i/ili tumor sa ekstraparenhimskim širenjem
T4	Umjereno uznapredovala i vrlo uznapredovala lokalna bolest
T4a	Umjereno uznapredovala bolest

	Tumor invadira kožu, mandibulu, ušni kanal i/ili facijalni živac
T4b	Vrlo uznapredovala lokalna bolest Tumor zahvaća bazu lubanje i/ili pterigoidne ploče i/ili obgrljuje karotidnu arteriju

Tablica 21. N klasifikacija karcinoma slinovnica (preuzeto i prilagođeno iz „**AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.**“, 2018.) (31).

NX	Regionalni se lč. Ne mogu procijeniti
N0	Bez metastaza u limfne čvorove
N1	Metastaza u jednom ipsilateralnom limfnom čvoru, 3 cm ili manjem u najvećoj dimenziji i bez ekстранodalne ekstenzije (ENE <sup>-</sup> )
N2	Metastaza u jednom ipsilateralnom čvoru većem od 3 cm, ali ne većem od 6 cm u najvećoj dimenziji,ENE <sup>-</sup> ili metastaze u više ipsilateralnih limfnih čvorova, nijedan veći od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE <sup>-</sup> ili u bilateralnim ili kontralateralnim limfnim čvorovima, nijedan veći od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE <sup>-</sup>
N2a	Metastaza u jednom ipsilateralnom čvoru većem od 3 cm, ali ne većem od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE <sup>-</sup>
N2b	Metastaze u više ipsilateralnih čvorova, nijedan veći od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE <sup>-</sup>
N2c	Metastaze u bilateralnim ili kontralateralnim limfnim čvorovima, nijedan veći od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE <sup>-</sup>
N3	Metastaza u limfnom čvoru većem od 6 cm u najvećoj dimenziji ENE <sup>-</sup> ili

	metastaza u bilo kojem čvoru s klinički očitom ekстранodalnom ekstenzijom (ENE+)
N3a	Metastaza u limfnom čvoru većem od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(-)
N3b	Metastaza u bilo kojem čvoru(ima) s klinički očitom ekстранodalnom ekstenzijom (ENE+)
N3a	Metastaza u limfnom čvoru većem od 6 cm u najvećoj dimenziji i ENE(-)
N3b	Metastaza u bilo kojem čvoru(ima) s klinički očitom ekстранodalnom ekstenzijom (ENE+)

Tablica 22. M klasifikacija karcinoma slinovnica (preuzeto i prilagođeno iz „**AJCC Cancer Staging Manual 8.iz.**“, 2018.) (31).

M0	Bez udaljenih metastaza
M1	Prisutne udaljene metastaze

### 3.6.5. Terapija

Opseg terapijskih je postupaka ovisan o stadiju karcinoma i histološkoj slici.

Primarni je terapijski cilj kompletna ekscizija tumorske tvorbe. Karcinomi parotidne žlijezde većinom su u lateralnom lobusu žlijezde pa je često lobektomija dovoljna za eksciziju karcinoma (56). U slučaju perineuralne invazije indicirana je maksimalna moguća ekscizija tvorbe sa očuvanjem neuralne funkcije čak i uz rizik ostatka bolesti u mikroskopskim dimenzijama (56). Mikroskopska ostatna bolest se tretira adjuvantno radioterapijom. Ako su neuralne strukture kompletno obavijene ili je preoperativno došlo do gubitka neuralne funkcije indicirano je žrtvovanje strukture sa ekscizijom cijele tumorske tvorbe (56). Ponekad je nakon žrtvovanja neuralnih struktura moguća rekonstrukcija graftom.

U neresektabilne bolesti primarna je opcija radioterapija

Poželjno je tijekom primarnog operativnog postupka ukloniti lokalne klinički pozitivne limfne čvorove. U slučaju da karakteristike karcinoma indiciraju visok rizik proširenja u limfne čvorove opcija je selektivna disekcija drenažnih područja. Alternativa selektivnoj disekciji je selektivna iradijacija limfnih čvorova.

U visokorizičnih karcinoma i karcinoma viših stadija kirurgija je potpomognuta adjuvantnom radioterapijom koja rezultira boljom kontrolom bolesti i preživljenjem (56).

#### **4. POVIJEST DISEKCIJE VRATA**

Kirurzi 19. stoljeća prepoznali su da se rak glave i vrata može proširiti na cervikalne limfne čvorove, često smatrajući takvo širenje znakom neizlječivosti (58). Iako su povremeno pokušavali ukloniti zahvaćene limfne čvorove uz primarne tumore, ti su napori najčešće bili bezuspješni, dodatno potvrđujući tmurnu prognozu. Do 1837. godine bilježe se pokušaji kirurškog uklanjanja raka na vratu, a do 1880. godine, Kocher je preporučio uklanjanje zahvaćenih limfnih čvorova s dovoljnim marginama, uvođenjem Y-oblikovanog 'Kocherovog' reza (58). Zahvati poput radikalne disekcije vrata (RND) postaju sve uobičajenije, a Volkmann i Langenbeck izvode zapažene slučajeve, premda su ishodi često bili kobni (58).

Godine 1888., poljski kirurg Jawdyński izvodi zahvat sličan RND koju je kasnije, 1905. godine, detaljno opisao George Washington Crile u radu „O kirurškom liječenju raka glave i vrata - Sažetak 121 operacije izvedene na 105 pacijenata” (59,60). Crileov pristup disekciji vrata, opisan u ovom radu, postavio je temelje za učinkovito liječenje raka glave i vrata putem en bloc resekcije cervikalnih limfnih čvorova. Tako je „Crileova operacija“ postala sinonim za radikalnu disekciju vrata. S vremenom je ova operacija pretrpjela mnoge modifikacije i usavršavanja, no popularizacija zahvata, nakon Crilea, najvećim dijelom može se zahvaliti Hayes Martinu.

Hayes Martin je 1951. godine, na temelju analize 1450 slučajeva, objavio rad u kojem inzistira na uklanjanju regija limfnih čvorova I-V te žrtvovanju sljedećih struktura: SAN, mSCM, m. omohyoideus, gl. submandibularis, repa parotidne žlijezde i većine cervikalnog pleksusa (61). Ovaj mutilirajući zahvat postao je zlatni standard do 1980-ih godina, kada su konzervativnije verzije preuzele vodstvo. Značajan morbiditet radikalne disekcije vrata prepoznao je već 1953. godine Suarez, koji je razvio „funkcionalnu“ disekciju vrata s ciljem smanjenja dugoročnih komplikacija (62). Važno je napomenuti da „funkcionalna“ disekcija nije modifikacija radikalne disekcije, već se temelji na anatomskom principu fascijalnih odjeljaka. Budući da je Suarez svoj rad objavio na španjolskom jeziku, funkcionalni koncept nije odmah dobio priznanje u zemljama

engleskog govornog područja. Ipak, rad i učenje od Suareza imali su priliku promatrati i prihvatiti „funkcionalni“ pristup, te ga kroz svoje radove na engleskom jeziku predstaviti svjetskoj javnosti Ettore Bocca i Cezar Gavilan.

Razvojem klasifikacije razina limfnih čvorova i Lindbergovim radom iz 1972. godine o topografiji metastaza karcinoma glave i vrata, paralelno s funkcionalnim pristupom, razvija se koncept selektivne disekcije vrata (63). Selektivna disekcija je do tada najpoštedniji zahvat, pri kojem se uklanjaju samo limfni čvorovi s najvećim rizikom za metastaze.

## **5. DISEKCIJE VRATA**

Disekcija vrata je principijelni modalitet liječenja nodalno proširene karcinomske bolesti glave i vrata. To je kirurški postupak uklanjanja fibroadipoznog tkiva vrata u bloku s ciljem regionalne kontrole karcinoma gornjeg aerodigestivnog trakta, kada se bolest proširi na limfne čvorove. Prisutnost nodalnih metastaza je najvažniji prognostički faktor u karcinoma glave i vrata koji snižava 5-godišnje preživljenje na 50 % (13,14). Osim podjele prema opsegu zahvata, disekcije se dijele na elektivne i terapijske, a ova se klasifikacija temelji na prisutnosti klinički pozitivnih limfnih čvorova na vratu. Kada su limfni čvorovi zahvaćeni i klinički pozitivni, svaka indicirana disekcija smatra se terapijskom. S druge strane, elektivna disekcija primjenjuje se kada nema klinički pozitivnih limfnih čvorova, ali postoji više od 20% rizika od okultnih metastaza zbog karakteristika i lokalizacije primarnog tumora (12).

### **5.1. RADIKALNA DISEKCIJA VRATA**

Klasična je RND opsežan zahvat uklanjanja svih 5 razina limfnih čvorova lateralnog vrata sa dodatnim žrtvovanjem sljedećih struktura: SAN, mSCM, IJV i submandibularna žlijezda. Kroz operaciju se uklanja 70 do 90 limfnih čvorova vrata (64). Inicijalno su ga opisali poljski kirurg Jadwinsky i amerčki George Crile, a popularizirao ga je Hayes Martin. Od kad je prvi put opisana radikalna disekcija vrata je zlatni standard terapije limfnih čvorova za pacijente sa karcinomom gornjeg aerodigestivnog trakta.

S obzirom na opseg zahvata koji je radikalna disekcija vrata i posljedičan funkcionalni i kozmetički morbiditet, konstantan je trud zajednice ka deeskalaciji zahvata na one manje mutilirajuće. Danas su, tako, druge inačice disekcije vrata preuzele „pozornicu“. Ipak, radikalna disekcija vrata ostaje „klasična“ disekcija vrata dok su ostale inačice „modifikacije“.

#### **5.1.1. Indikacije**

Posljedično uvođenju modifikacija radikalne disekcije vrata i razvijenim mogućnostima preciznije dijagnoze raširenosti bolesti od osnutka postupka disekcije, indikacije za radikalnu disekciju vrata ostaju malobrojne (65).



Ipak, indicirana je u sljedećim slučajevima: N3 bolest u gornjem dijelu vrata, opsežna invazija akcesornog živca u razini II vrata i rekurentna metastatska bolest nakon provedene radioterapije, kemoterapije ili prethodne selektivne disekcije vrata, bolest koja je zahvatila kožu i platizmu (66). Odabir radikalne disekcije kao terapijskog zahvata počiva na temeljitoj i preciznoj preoperativnoj obradi pacijenta.

Pacijenta se operira u općoj anesteziji sa miorelaksacijom. Prsište i glava su elevirani 30 °. Vrat je u hiperekstenziji i rotiran na kontralateralnu stranu od one na kojoj se radi disekcija (66). Sljedeći je korak incizija vrata. Kroz povijest su korištene mnoge incizije i dugo nije nađen konsenzus u struci. Savršena incizija bi trebala omogućiti dostatnu vizualizaciju vrata, mogućnost uklanjanja struktura, minimalnu ugroženost vitalnih struktura tijekom zahvata, prihvatljive kozmetske ishode i ograničeno komplikacija.

Trenutno je najčešći pristup sa standardnim trokraknim rezom gdje se horizontalni krak proteže od mastoida do mediosagitalne linije tijela uz gornji vratni kožni nabor. (66) Horizontalni krak završava na udaljenosti od 2 prsta od mandibule u razini tireohyoidne membrane. Vertikalni se krak proteže od posteriornog ruba SCM-a do klavikule.

### **5.1.2. Komplikacije i postoperativni morbiditet**

Komplikacije su one standardno vezane uz operacijske postupke pa ih ne treba opširno opisivati. Neke od komplikacija su hlozni edem i fistula, krvarenje u ranu, infekcija rane, dehiscencija rane, nekroza kožnog reznja.

Postoperativni morbiditet uzrokovan radikalnom disekcijom je glavni motor razvoju niza konzervativnijih zahvata. Unatoč revolucionarnom uspjehu radikalne disekcije vrata u kontroli bolesti, bolesnici su imali osjetno smanjenu kvalitetu života neovisno o zalječenju bolesti (67). Najistaknutiji problemi sa kojima su se pacijenti nakon zahvata borili su disfunkcija ramena, parestezije, kronični bolovi u vratu i ramenu, kozmetički deformiteti i masivni edem lica kod bilateralnih disekcija.

Važno je posebno naglasiti „sindrom ramena“ od svih komplikacija koji je posljedica žrtve SAN (67). Sindrom sačinjava kombinacija kronične boli u ramenu, ograničena pokretljivost, kozmetski defekt („padanje“ ramena i scapula alata). Zbog manjka funkcije trapeziusa, druge mišićne skupine

kompenziraju nedostatak pa dolazi do naprezanja, posturalnih promjena i posljedičnih sekvela u području šire od ramena.

Osim posljedica ozljede akcesornog živca, moguće su ozljede freničkog, vagusnog i marginalnog mandibularnog živca te posljedično treba biti siguran i oprezan pri diseciranju asociiranih područja.

## **5.2. MODIFICIRANA RADIKALNA DISEKCIJA**

Modificirana radikalna disekcija (MRND) je, kako ime i kaže, modifikacija radikalne disekcije vrata ovisno o strukturi koja se može očuvati. Isti je cilj – ukloniti limfno tkivo vrata ali na način da se neka od ne-limfnih struktura poštedi i posljedično smanji postoperacijski morbiditet. Proponenti radikalne disekcije vrata su se protivili modificiranoj disekciji argumentom kako se modificiranjem osigurava manji „nodal yield“ te ostaje veća mogućnost ponovne pojave bolesti. Ova je tvrdnja pobijena kroz više studija u kojima je prikazan isti ili viši nodal yield sa manjom stopom ponovne pojave bolesti u pacijenata na kojima je provedena MRND (68,69). Uzevši u obzir bolje ishode i manji postoperativni morbiditet, MRND je sa pravom zamijenila radikalnu disekciju u većini njenih indikacija. Modificirana radikalna disekcija se službeno označava kao MRND + struktura koja je sačuvana (70). Neki preferiraju MRND I, MRND II i MRND III inačicu gdje svaki broj označava sačuvane strukture: I-SAN, II-SAN + mSCM, III- SAN+ mSCM + IJV.

## **5.3. PROŠIRENA RADIKALNA DISEKCIJA**

Proširena radikalna disekcija vrata (ERND) je zahvat kojim se uklanjaju jedna ili više ne-limfnih struktura ili dodatna regija limfnih čvorova od onih u radikalnoj disekciji. Indikacije za ERND su rezervirane za zlokobnije tipove karcinoma koji metastaziraju u nepredviđene limfne regije, uznapredovalu bolest sa ektranodalnim proširenjem, proširenje na platizmu i kožu (naglasak na proširenje na supkutane limfne vodove) (71). Potreba za ERND je znak lošije prognoze. Strukture rutinski žrtvovane tijekom zahvata su: koža, platizma, venter post. m. digastrici, stiloidno mišićje, n. hypoglossus, vanjska karotidna arterija, periost mandibule i rijetko vagus, frenikus i simpatički lanac (71). Važna je izrada plana rekonstrukcije prije zahvata. Carew i sur. (72) su u studiji prezentirali kako se kontrola bolesti nakon ERND se kretala oko 70% sa petogodišnjim preživljenjem oko 40%. Postoperativni morbiditet nije bio bitno izraženiji od onog nakon

procedura klasične disekcije vrata osim u slučaju žrtvovanja neuralnih struktura: žrtvovanje vagusa i hypoglossusa je rezultiralo teškoćama degluticije, a žrtvovanje brahijalnog pleksusa nedostatku motorike.

Potrebno je spomenuti i problematiku žrtvovanja karotidne arterije. Indikacije za resekciju karotidne arterije su „salvage“ operacija i ekstenzivna metastatska bolest koja obavlja više od 180° karotidne arterije (71). Važna je temeljita preoperativna obrada i postupak je povezan sa visokim morbiditetom, primarno neurološkim (inzult, hemiplegija, sljepoća, afazija, dizartrija). U pothvat resekcije karotidne arterije treba se odvažiti isključivo u slučaju da je sigurna mogućnost potpunog uklanjanja tumora zbog istaknutog postoperativnog morbiditeta i komplikacija.

#### **5.4. SELEKTIVNA DISEKCIJA**

Ideja selektivne disekcije u svojim je ranim fazama naišla na snažno protivljenje struke zbog nedostatka podataka koji bi je podržali. Razvoju selektivnog pristupa značajno su doprinijela istraživanja o putevima metastaziranja karcinoma glave i vrata (63). Mapa koja je stvorena kroz istraživanja jasno ocrtava uzorke širenja karcinoma različitih anatomskih regija glave i vrata. Težnja deeskalaciji disekcije, znanje o širenju karcinoma i objava revolucionarnog funkcionalnog pristupa rezultirali su razvojem selektivne disekcije.

U svojoj knjizi, Gavilan i sur. (73) nastoje jasno objasniti razliku između funkcionalne i selektivne disekcije, pri čemu selektivnu disekciju smatraju praktičnom manifestacijom funkcionalne disekcije. Funkcionalnu disekciju opisuju kao kirurški **pristup** koji se temelji na organizaciji vratnih struktura u odjeljke, pri čemu su limfne strukture odvojene unutar svojih fascijalnih ovojnica. To znači da se sve zahvaćene limfne strukture mogu ukloniti bez žrtvovanja nelimfnih struktura, pod uvjetom da nije došlo do ekstrakapsularnog širenja (ECS). Bocca i sur. (74) su uz opis tehnike potvrdili onkološku sigurnost funkcionalne disekcije (FND).

Za tehnički dio izvođenja SND bih napomenuo kako ovisi o području koje se planira disecirati.

Trenutna klasifikacija disekcija glave i vrata nalaže kako bi se selektivna disekcija trebala označavati oznakom SND uparenu sa regijama koje su disecirane (npr. I, II,III) (73). Ipak, ponekad

se još uvijek koriste nazivi starije klasifikacije koji više nisu službeno u uporabi. Unatoč tome treba ih navesti i opisati kako bi došlo do manje zabune ukoliko se susretne sa njima.

Supraomohoidna disekcija uključuje razine: I,II,II.

Lateralna disekcija uključuje razine: II,III,IV.

Centralna disekcija uključuje samo razinu VI.

Posterolateralna disekcija uključuje razine: II, III, IV, V.

#### **5.4.1. Indikacije**

SND je na prvom mjestu elektivni postupak izbora kod visokorizične (>20% rizika okultnih metastaza) klinički negativne maligne bolesti glave i vrata. (12,75) U tim okolnostima dokazano pruža mogućnost preciznog staginga bolesti sa zadovoljavajućom kontrolom ponovne pojave bolesti i minimalnim postoperativnim morbiditetom (75,76).

Bojazan je dugo vremena bio indicirati selektivnu disekciju vrata kod bolesnika u cN+ nodalnom stadiju zbog vjerovanja da prisutnost metastaza ometa normalne drenažne putove. U istraživanjima je iznova potvrđeno kako pacijenti sa bolesti u N1 i čak N2 stadiju imaju usporedive ishode ako su liječeni sa selektivnom disekcijom vrata umjesto radikalne disekcije vrata (77,78,79). Ipak, važno je napomenuti kako je potrebna pomna selekcija pacijenata za terapijsku SND i da je ključna spremnost na modifikacije i proširenje zahvata u slučaju zamijećene infiltracije nelimfnih struktura. RND još uvijek ostaje preferirana opcija u pacijenata sa makroskopski izraženom metastatskom bolesti vrata.

Zaključno, selektivna disekcija vrata je postupak izbora za pacijente sa klinički negativnim vratovima (prednost ima nad ostalim modalitetima radi omogućavanja preciznog staginga karcinoma) i trebala bi biti siguran i učinkovit kurativni postupak u pomno biranih N+ pacijenata.

#### **5.4.2. SND i primarna sijela karcinoma**

Gavilan i sur. (73) su u svojoj knjizi grubo saželi na koje se karcinome određena SND primjenjuje.

Za cN0 karcinome usne šupljine pokazala se učinkovita u 95% supraomohoidna (SND I,II,III) disekcija vrata koja se proširuje ovisno o prisutnosti makroskopske invazije limfnih čvorova tijekom zahvata (75).

Za orofaringealni, hipofaringealni i laringealni karcinom preporučena je lateralna disekcija vrata (SND II, III, IV) sa preporukom očuvanja IIB regije u nekih cN0 karcinoma (npr. glotisni) i preporukom bilateralne disekcije u karcinoma medijane linije hipofarinksa i supraglotisa.

Posterolateralna (SND II,III,IV,V) disekcija je indicirana u metastaza kožnih karcinoma.

Centralna disekcija (SND V) je indicirana za ezofagealne, trahealne, karcinome štitnjače i hipofaringealne karcinome.

## **5.5. SUPRASELEKTIVNA DISEKCIJA VRATA**

Zbog uspjeha povijesne modifikacije radikalne disekcije vrata na manje opsežne zahvate čija je učinkovitost potkrijepljena rezultatima, u pitanje se dovela mogućnost daljnje deeskalacije. To dovodi do razvoja supraselektivne disekcije vrata (SSND). Supraselektivna disekcija vrata je još pošteniji postupak od selektivne disekcije i zahvaća uklanjanje svog fibroadipoznog tkiva u dvije ili manje susjednih regija limfnih čvorova za razliku od tri u selektivnoj disekciji vrata. SSND počiva na istoj teoriji kao i SND, da karcinomi glave i vrata metastaziraju u predvidljivim smjerovima.

Trenutno je SSND indicirana kao elektivna operacija u pacijenata u cN0 stadiju bolesti i kao salvage operacija perzistirajuće bolesti limfnih čvorova nakon kemoiradijacije (80,81).

Na ruku proponentima SSND ide i mnoštvo studija koje dovode u pitanje disekciju određenih regija limfnih čvorova. Primarno su to regije IIB i regija IV kod laringealnih karcinoma. Pokazano je kako su u cN0 karcinoma glave i vrata iznimno rijetke metastaze u regiju BII (80). Temeljeno na tome bi se rutinska disekcija BII regije se mogla prestati provoditi i posljedično u mnoštvu slučajeva izbjeći leziju SAN do koje dolazi radi trakcije tijekom disekcije BII.

Regiju IV pak je moguće poštediti u pacijenata sa cN0 karcinomom larinksa zbog niskih incidencija metastaza (80). Poštedom regije IV bi se moglo umanjiti incidenciju ozljede freničkog živca i incidenciju hlozne fistule.

Nakon kemoiradijacije SSND ograničene skupine perzistentno zahvaćenih limfnih čvorova ima prednost u smanjenju kirurškog polja i minimalnih postoperativnih fibroznih promjena u usporedbi sa RND (81).

### **5.6. Broj limfnih čvorova odstranjen pri disekciji – eng. NODAL YIELD**

"Nodal yield" je mjera koja je uvedena za objektivizaciju učinkovitosti provedenog operativnog zahvata i ocjenu uspješnosti operacije. Ovaj pojam odnosi se na broj limfnih čvorova uklonjenih tijekom operacije. U nekim drugim granama kirurgije, koncept nodal yielda već je dobro poznat. Za razliku od petogodišnjeg preživljenja i broja godina bez bolesti, nodal yield može odmah ukazati na to je li operacija izvedena u dovoljnom opsegu (uz negativne margine za eksciziju primarnog tumora). Kao objektivan pokazatelj uspješnosti, nodal yield prikazao je de Kort i sur. (82) u istraživanju koje veći nodal yield povezuje s boljim preživljenjem i rjeđim ponovnim pojavljivanjem bolesti. Također je identificirana "cut-off" vrijednost od  $\geq 18$  diseciranih limfnih čvorova, što se smatra minimalnim za adekvatno izvođenje operacije i pravilno određivanje stadija bolesti (82). Iako povezanost nodal yielda s boljim preživljenjem još nije u potpunosti objašnjena, neki od prijedloga uključuju manje mogućnosti za okultne metastaze u preostalim čvorovima i bolju kiruršku tehniku, što rezultira kvalitetnijom ekscizijom primarnog tumora.

Zahvalno je spomenuti i vrijednost "nodal density". "Nodal density" predstavlja udio pozitivnih metastatskih limfnih čvorova među diseciranim čvorovima i povezan je s lošijom prognozom (83).

## **5.7. NOVE TEHNIKE DISEKCIJE VRATA**

### **5.7.1. Endoskopska disekcija**

Endoskopski pristup u kirurgiju glave i vrata je došao relativno kasno zbog zapravo malenog prostora u kojem se izvodi operacija i gustoći vitalnih struktura. Prve operacije izvedene su bile operacije štitnjače. S obzirom na rast popularnosti minimalno invazivnih transoralnih resekcijskih postupaka, postoji potreba za razvojem komplementarnog disekcijskog postupka. Endoskopski pristup se u ovom slučaju dijeli na „čisti“ endoskopski pristup sa udaljenim rezom, troakarima i insuflacijom zraka/CO<sub>2</sub> i pristup gdje endoskop samo potpomaže vizualizaciju a disekcija se nastavlja poput normalne ali uz manje rezove. Ravindrasinh i sur. (84) su ustanovili onkološku sigurnost „čiste“ endoskopske supraomohoidne disekcije (sa insuflacijom CO<sub>2</sub>) dok su Liang i sur. (85) isto potvrdili za endoskopsku disekciju bez insuflacije CO<sub>2</sub>. U obe studije je ispunjena svrha boljih kozmetičkih ishoda. Neki nedostaci napomenuti su dulje trajanje operacije koje se može minimizirati temeljitom edukacijom operatera i komplikacije vezane uz insuflaciju CO<sub>2</sub> (pneumotoraks, pneumomediastinum, supkutani emfizem, embolija) iako je kompresija sa CO<sub>2</sub> mogući razlog manje izraženih krvarenja. Potrebno je još studija kako bi se ustanovila dugoročna sigurnost endoskopskih postupaka i omogućio uvod u rutinsku praksu.

### **5.7.2. Robotski asistirana disekcija**

Vođena uspješnošću robotski asistiranih tehnika u drugim područjima kirurgije, bilo je samo pitanje vremena kada će se iste tehnike primijeniti i u kirurgiji glave i vrata. Robotski asistirana kirurgija nudi nekoliko prednosti za kirurge: eliminira tremor operatera, poboljšava spretnost te omogućuje bolju 3D vizualizaciju. Kim i sur. (86) su 2012. godine objavili prvi rad koji je predstavio robotsku disekciju u praksi, pritom potvrđujući onkološku sigurnost zahvata sa sličnim „nodal yield“ ishodima kao kod klasične disekcije ali sa teškoćama pristupanju razini I. Trenutna istraživanja, međutim, nisu pružila dokaze koji bi podržali prednost robotski asistirane disekcije nad klasičnom metodom. Daniel C. Sukato i sur. (87) proveli su prvu metaanalizu koja uspoređuje klasičnu i robotski asistiranu disekciju, te su dobili slične rezultate u pogledu incidencije postoperativnih nuspojava i „nodal yield“-a (nodal yield se koristi kao mjera uspješnosti budući da studija nije dovoljno stara za ocjenu petogodišnjeg preživljenja i ponovne pojave bolesti).

Također se pokazalo da robotski asistirana disekcija bitno produkuje vrijeme operacije i povisuje troškove liječenja. Ono u čemu se robotski asistirana disekcija pokazala uspješnijom jest zadovoljstvo pacijenata izgledom ožiljka, s obzirom na mogućnost postavljanja ožiljka na udaljenija i diskretnija mjesta. Ipak, prema postojećim podacima, robotski asistirana disekcija još se ne pokazuje boljom opcijom od klasične metode.



## **6. ZAHVALE**

Prvo zahvaljujem svom mentoru doc. dr.sc. Alanu Peganu na pruženom povjerenju i strpljenju.

Zahvaljujem kolegama i prijateljima sa kojima sam provodio vrijeme sve ove godine.

Zahvaljujem svojoj obitelji i posebno majci na bezuvjetnoj potpori i vjerovanju da ću uspjeti postati doktorom. Zahvalan sam neizmjereno i svojoj djevojci Petri koja je bila dugih 6 godina uz mene i bez koje ovo ne bi bilo moguće.

## 7. LITERATURA

1. Grodinsky M, Holyoke EA. The fasciae and fascial spaces of the head, neck and adjacent regions. *Am J Anat.* 1938 Nov;63(3):367–408.
2. Beahrs OH. Surgical anatomy and technique of radical neck dissection. *Surg Clin North Am.* 1977 Aug;57(4):663-700.
3. Carlson GW. Surgical anatomy of the neck. *Surg Clin North Am.* 1993 Aug;73(4):837-52.
4. Ozlugedik S, Ibrahim Acar H, Apaydin N, Firat Esmer A, Tekdemir I, Elhan A, i sur. Retropharyngeal space and lymph nodes: an anatomical guide for surgical dissection. *Acta Otolaryngol.* 2005 Oct;125(10):1111-5.
5. Gavid M, Dumollard JM, Habougit C, Lelonge Y, Bergandi F, Peoc'h M, i sur. Anatomical and histological study of the deep neck fasciae: does the alar fascia exist? *Surg Radiol Anat.* 2018 Aug;40(8):917-922.
6. Scali F, Nash LG, Pontell ME. Defining the Morphology and Distribution of the Alar Fascia: A Sheet Plastination Investigation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015;124(10):814-819.
7. Dingman RO, Grabb WC. Surgical anatomy of the mandibular ramus of the facial nerve based on the dissection of 100 facial halves. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull.* 1962 Mar;29:266-72.
8. Kikuta S, Iwanaga J, Kusakawa J, Tubbs RS. Triangles of the neck: a review with clinical/surgical applications. *Anat Cell Biol.* 2019 Jun;52(2):120-127.
9. Tubbs RS, Salter EG, Wellons JC, Blount JP, Oakes WJ. Superficial landmarks for the spinal accessory nerve within the posterior cervical triangle. *J Neurosurg Spine.* 2005 Nov;3(5):375-8.
10. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, i sur. Consensus Statement on the Classification and Terminology of Neck Dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 May 1;134(5):536–8.
11. Yang S, Su JZ, Gao Y, Yu GY. Involvement of the submandibular gland in oral squamous cell carcinoma patients with positive lymph nodes. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2020 Sep;121(4):373-376.
12. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994 Jul 1;120(7):699–702.

13. Snow GB, Annyas AA, Slooten EAV, Bartelink H, Hart AAM. Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1982 Jun;7(3):185-92.
14. Kalnins IK, Leonard AG, Sako K, Razaack MS, Shedd DP. Correlation between prognosis and degree of lymph node involvement in carcinoma of the oral cavity. *Am J Surg.* 1977 Oct;134(4):450-4.
15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45(2):228–47.
16. Sun J, Li B, Li C, Li Y, Su F, Gao Q, et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging for diagnosing cervical lymph node metastasis of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2015 Jun 8;8:1291–313.
17. Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JPA. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2008 May 21;100(10):712–20.
18. Liao LJ, Lo WC, Hsu WL, Wang CT, Lai MS. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck—a meta-analysis comparing different imaging modalities. *BMC Cancer.* 2012 Jun 12;12:236. 1.
19. Chone CT, Magalhes RS, Etchehebere E, Camargo E, Altemani A, Crespo AN. Predictive value of sentinel node biopsy in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol.* 2008 Aug;128(8):920–4.
20. Thompson CF, St John MA, Lawson G, Grogan T, Elashoff D, Mendelsohn AH. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Jul;270(7):2115–22.
21. Borgemeester MC, van den Brekel MWM, van Tinteren H, Smeele LE, Pameijer FA, van Velthuysen MLF, et al. Ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of the clinically N0 neck: factors influencing its accuracy. *Head Neck.* 2008 Nov;30(11):1505–13.
22. Chaturvedi P, Datta S, Arya S, Rangarajan V, Kane SV, Nair D, et al. Prospective study of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology and sentinel node biopsy in the staging of clinically negative T1 and T2 oral cancer. *Head Neck.* 2015 Oct;37(10):1504–8. 1.
23. Chow LQM. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jan 2;382(1):60–72.

24. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Dostupno na: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed [23.08.2024]
25. Incidencija raka u Hrvatskoj u 2021. godini [Internet]. [citirano 02. rujan 2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/incidencija-raka-u-hrvatskoj-u-2021-godini/>
26. Znaor A, Brennan P, Gajalakshmi V, Mathew A, Shanta V, Varghese C, i sur. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. *Int J Cancer*. 2003 Jul 10;105(5):681–6.
27. Sharan RN, Mehrotra R, Choudhury Y, Asotra K. Association of betel nut with carcinogenesis: revisit with a clinical perspective. *PLoS One*. 2012;7(8):e42759. 1.
28. Oral Cancer 5-Year Survival Rates by Race, Gender, and Stage of Diagnosis | National Institute of Dental and Craniofacial Research [Internet]. [cited 2024 Aug 25]. Dostupno na: <https://www.nidcr.nih.gov/research/data-statistics/oral-cancer/survival-rates>
29. Villa A, Villa C, Abati S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Aust Dent J*. 2011 Sep;56(3):253-6. 1.
30. Chaturvedi AK, Udaltsova N, Engels EA, Katznel JA, Yanik EL, Katki HA, i sur. Oral Leukoplakia and Risk of Progression to Oral Cancer: A Population-Based Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2020 Oct 1;112(10):1047–54.
31. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washing MK, i sur., ur. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8. izd. New York: Springer; 2017.
32. Caldeira PC, Soto AML, de Aguiar MCF, Martins CC. Tumor depth of invasion and prognosis of early-stage oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Oral Dis*. 2020 Oct;26(7):1357–65.
33. Chinn SB, Myers JN. Oral Cavity Carcinoma: Current Management, Controversies, and Future Directions. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 10;33(29):3269–76.
34. Ellis MA, Graboyes EM, Wahlquist AE, Neskey DM, Kaczmar JM, Schopper HK, i sur.. Primary Surgery vs Radiotherapy for Early Stage Oral Cavity Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Apr;158(4):649–59.

35. Liao CT, Chang JTC, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, i sur. Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Mar;15(3):915–22.
36. Wang B, Zhang S, Yue K, Wang XD. The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases. *Chin J Cancer*. 2013;32(11):614-618.
37. Raghupathy R, Hui EP, Chan AT. Epstein-Barr virus as a paradigm in nasopharyngeal cancer: from lab to clinic. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014;149-153. 1.
38. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, i sur. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2021 Apr;32(4):452–65.
39. Leung S fai, Zee B, Ma BB, Hui EP, Mo F, Lai M,i sur. Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements tumor-node-metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 1;24(34):5414–8.
40. Zhang B, Mo Z, Du W, Wang Y, Liu L, Wei Y. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2015;51(11):1041-1046.
41. Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, Ng WT, Ma J, Chan ATC, i sur. What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 10;35(5):498–505.
42. Liu YP, Wen YH, Tang J, Wei Y, You R, Zhu XL, i sur. Endoscopic surgery compared with intensity-modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Mar;22(3):381–90.
43. Carlander AF, Jakobsen KK, Bendtsen SK, Garset-Zamani M, Lynggaard CD, Jensen JS, i sur. A Contemporary Systematic Review on Repartition of HPV-Positivity in Oropharyngeal Cancer Worldwide. *Viruses*. 2021 Jul 9;13(7):1326.
44. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho CH, Lippman SM, Tsao AS. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol*. 2010;2:15. Published 2010 Jun 29.

45. Chernock RD. Morphologic features of conventional squamous cell carcinoma of the oropharynx: 'keratinizing' and 'nonkeratinizing' histologic types as the basis for a consistent classification system. *Head Neck Pathol.* 2012;6 Suppl 1(Suppl 1):S41-S47.
46. Yeh DH, Tam S, Fung K, MacNeil SD, Yoo J, Winkquist E, i sur. Transoral robotic surgery vs. radiotherapy for management of oropharyngeal squamous cell carcinoma - A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Dec;41(12):1603–14.
47. Mehanna H, Evans M, Beasley M, Chatterjee S, Dilkes M, Homer J, i sur. Oropharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016 May;130(S2):S90–6.
48. Kwon DI, Miles BA; Education Committee of the American Head and Neck Society (AHNS). Hypopharyngeal carcinoma: Do you know your guidelines?. *Head Neck.* 2019;41(3):569-576.
49. Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, Luboinski B, Collette L, Traissac L, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23(10):2708–14. 1.
50. Markou K, Christoforidou A, Karasmanis I, Tsiropoulos G, Triaridis S, Constantinidis I, i sur. Laryngeal cancer: epidemiological data from Northern Greece and review of the literature. *Hippokratia.* 2013 Oct;17(4):313–8.
51. Chen WC, Chuang HC, Lin YT, Huang CC, Chien CY. Clinical impact of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: a retrospective study. *PeerJ.* 2017;5:e3395. Published 2017 May 30.
52. Obid R, Redlich M, Tomeh C. The Treatment of Laryngeal Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2019;31(1):1-11.
53. Remmelts AJ, Hoebbers FJ, Klop WM, Balm AJ, Hamming-Vrieze O, van den Brekel MW. Evaluation of lasersurgery and radiotherapy as treatment modalities in early stage laryngeal carcinoma: tumour outcome and quality of voice. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(7):2079-2087.
54. Kordzińska-Cisek I, Grzybowska-Szatowska L. Salivary gland cancer — epidemiology. *Nowotwory. Journal of Oncology* 2018;68(1):22-27.
55. Wang X, Luo Y, Li M, Yan H, Sun M, Fan T. Management of salivary gland carcinomas - a review. *Oncotarget.* 2017;8(3):3946-3956.

56. Son E, Panwar A, Mosher CH, Lydiatt D. Cancers of the Major Salivary Gland. *J Oncol Pract.* 2018;14(2):99-108.
57. Toriihara A, Nakamura S, Kubota K, Makino T, Okochi K, Shibuya H. Can dual-time-point 18F-FDG PET/CT differentiate malignant salivary gland tumors from benign tumors?. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(3):639-644.
58. Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, Shah JP, Suárez C, Medina JE, i sur. Neck dissection: then and now. *Auris Nasus Larynx.* 2006 Dec;33(4):365–74.
59. Folz BJ, Ferlito A, Silver CE, Olofsson J, Bradley PJ, Bieñ S, i sur. Neck dissection in the nineteenth century. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007 May 1;264(5):455–60.
60. Crile GW. On the surgical treatment of cancer of the head and neck. With a summary of one hundred and twenty-one operations performed upon one hundred and five patients. *Trans South Surg Gynecol Assoc* 1905;18:108–27.
61. Martin HE, Del Valle B, Ehrlich H, Cahan WG. Neck dissection. *Cancer* 1951;4:441–99.
62. SUÁREZ O. El problema de las metástasis linfáticas y alejadas del cáncer de laringe e hipofaringe. *Rev Otorrinolaring* 1963; 23: 83-99.
63. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer.* 1972;29(6):1446-1449.
64. Maran AG, Amin M, Wilson JA. Radical neck dissection: a 19-year experience. *J Laryngol Otol.* 1989;103(8):760-764.
65. Hamoir M, Silver CE, Schmitz S, Takes RP, Rinaldo A, Rodrigo JP, i sur. Radical neck dissection: is it still indicated? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Jan;270(1):1–4.
66. McCammon SD, Shah JP. Radical neck dissection. *Operative Techniques in Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 2004 Sep;15(3 SPEC.ISS.):152-159.
67. Remmler D, Byers R, Scheetz J, Shell B, White G, Zimmerman S. A prospective study of shoulder disability resulting from radical and modified neck dissections. *Head Neck Surg.* 1986;8(4):280-286.
68. Kohler HF, Cunha IWD, Kowalski LP. Impacto do esvaziamento cervical radical modificado no número de linfonodos recuperados, recorrência e sobrevida. *Braz j otorhinolaryngol (Impr).* 2010 Jun;76(3):374–7.Brazilski.
69. Bhattacharyya N. The Effects of More Conservative Neck Dissections and Radiotherapy on Nodal Yields From the Neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Apr 1;124(4):412–6.

70. Ferlito A, Robbins KT, Silver CE, Hasegawa Y, Rinaldo A. Classification of neck dissections: An evolving system. *Auris Nasus Larynx*. 2009 Apr 1;36(2):127–34.
71. Shaha AR. Extended neck dissection. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2004 Sep;15(3):184–9.
72. Carew JF, H. Spiro R. Extended neck dissection. *The American Journal of Surgery*. 1997 Nov 1;174(5):485–9.
73. Gavilán J, Castro A, Rodríguez L, Herranz-González J, Herranz J, KG GTV. *Functional and Selective Neck Dissection 2.izd.. Thieme; 2020.*
74. Bocca E, Pignataro O, Sasaki CT. Functional Neck Dissection: A Description of Operative Technique. *Arch Otolaryngol*. 1980 Sep.;106(9):524–7.
75. Sefik Hosal A, Carrau RL, Johnson JT, Myers EN. Selective Neck Dissection in the Management of the Clinically Node-Negative Neck. *The Laryngoscope*. 2000 Dec;110(12):2037–40.
76. Iype EM, Sebastian P, Mathew A, Balagopal PG, Varghese BT, Thomas S. The role of selective neck dissection (I–III) in the treatment of node negative (N0) neck in oral cancer. *Oral Oncology*. 2008 Dec;44(12):1134–8.
77. Andersen PE, Warren F, Spiro J, Burningham A, Wong R, Wax MK, i sur. Results of Selective Neck Dissection in Management of the Node-Positive Neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Oct 1;128(10):1180.
78. Pellitteri PK, Robbins KT, Neuman T. Expanded application of selective neck dissection with regard to nodal status. *Head Neck*. 1997 Jul;19(4):260–5.
79. Muzaffar K. Therapeutic Selective Neck Dissection: A 25-Year Review. *The Laryngoscope*. 2003 Sep;113(9):1460–5.
80. Suárez C, Rodrigo JP, Robbins KT, Paleri V, Silver CE, Rinaldo A, i sur. Superselective neck dissection: rationale, indications, and results. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Nov;270(11):2815–21.
81. Robbins KT. Superselective Neck Dissection After Chemoradiation Feasibility Based on Clinical and Pathologic Comparisons. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 May 1;133(5):486.



- 82.** de Kort WWB, Maas SLN, Van Es RJJ, Willems SM. Prognostic value of the nodal yield in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. *Head Neck*. 2019 Aug;41(8):2801–10.
- 83.** Ebrahimi A, Zhang WJ, Gao K, Clark JR. Nodal yield and survival in oral squamous cancer: Defining the standard of care. *Cancer*. 2011 Jul;117(13):2917–25.
- 84.** Raj R, Lotwala V, Anajwala P. Minimally invasive supraomohyoid neck dissection by total endoscopic technique for oral squamous carcinoma. *Surg Endosc*. 2016 Jun;30(6):2315–20.
- 85.** Liang F, Fan S, Han P, Cai Q, Lin P, Chen R, et al. Endoscopic-assisted selective neck dissection via small lateral neck incision for early-stage (T1-2N0M0) head and neck squamous cell carcinoma: 3-year follow-up results. *Surg Endosc*. 2017 Feb;31(2):894–900.
- 86.** Kim WS, Lee HS, Kang SM, Hong HJ, Koh YW, Lee HY, et al. Feasibility of Robot-Assisted Neck Dissections via a Transaxillary and Retroauricular (“TARA”) Approach in Head and Neck Cancer: Preliminary Results. *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar;19(3):1009–17.
- 87.** Sukato DC, Ballard DP, Abramowitz JM, Rosenfeld RM, Mlot S. Robotic versus conventional neck dissection: A systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope*. 2019 Jul;129(7):1587–96.

## **8. ŽIVOTOPIS**

Rođen sam 18.10.1999. u Zagrebu. Pohađao sam Osnovnu školu Ivane Brlić Mažuranić u Virovitici. Nakon završetka osnovnoškolskog obrazovanja završio sam matematički smjer Gimnazije Petra Preradovića u Virovitici. Primarni su mi interesi otorinolaringologija i naročito disekcije vrata. Aktivno se služim engleskim jezikom te dobro poznajem rad na računalu.