

**Универзитет у Крагујевцу**  
**Медицински факултет**

**Др Бојан Банко**

**Предиктивна вредност магнетне резонанце у преоперативној  
евалуацији карцинома ларинкса**

**Докторска дисертација**

**Крагујевац, 2014. године**

# Садржај

<b>Увод</b> .....	4
1.1 <i>Увод</i> .....	5
1.2 <i>Радиолошка анатомија ларинкса</i> .....	6
1.2.1. <i>Супраглотис</i> .....	7
1.2.2. <i>Глотис</i> .....	8
1.2.2. <i>Субглотис</i> .....	9
1.3 <i>Значај односа тумора и околних структура</i> .....	10
1.3.1. <i>Волумен тумора</i> .....	10
1.3.2. <i>Однос тумора са венстрикуларним комплексом</i> .....	10
1.3.3. <i>Инфилтрација субмукозних структура</i> .....	11
1.3.4. <i>Туморска екстензија у предњу и задњу комисуру</i> .....	12
1.3.5. <i>Инфилтрација хрскавица</i> .....	13
1.3.6. <i>Процена инфилтрације регионалних лимфних нодуса и удаљене метастазе</i> .....	13
<b>Циљеви</b> .....	14
<b>Пацијенти и методе</b> .....	16
2.1. <i>Пацијенти</i> .....	17
2.2. <i>Методе</i> .....	18
2.2.1. <i>Клинички преглед</i> .....	18
2.2.2. <i>Директна ларингоскопија</i> .....	18
2.2.3. <i>МР преглед ларинкса и врата</i> .....	20
2.2.4. <i>Статистичка обрада података</i> .....	21
<b>Резултати</b> .....	22
<b>Дискусија</b> .....	33
4.1. <i>Морфолошке карактеристике карцинома ларинкса</i> .....	34
4.1.1. <i>Супраглотис</i> .....	35
4.1.2. <i>Глотис</i> .....	35
4.1.3. <i>Субглотис</i> .....	35

4.2. <i>Хистопатолошке карактеристике</i> .....	36
4.3. <i>Клинички преглед и биопсија тумора</i> .....	36
4.3.1. Клинички преглед .....	37
4.3.2. Биопсија .....	37
4.4. <i>Хирушко лечење карцинома ларинкса</i> .....	38
4.5. <i>МР имџинг технике врата и ларинкса</i> .....	39
4.6. <i>Физиолошке варијације код ларингеалног имџинга</i> .....	40
4.6.1. Осификација хрскавица .....	40
4.6.2. Варијације васкуларних и коштаних структура .....	41
4.7. <i>Значај магнетне резонанце у преоперативној евалуацији</i> .....	41
4.7.1. Локализација тумора у односу на спратове ларинкса .....	42
4.7.2. Процена инфилтрације параглотисног и преепиглотисног простора.....	42
4.7.3. Процена инфилтрације хрскавица .....	43
4.7.4. Процена инфилтрације лимфних нодуса .....	44
<b>Закључак</b> .....	46
<b>Референце</b> .....	48

# Увод

---

## 1.1. Увод

Најчешћи тумори ларинкса су карциноми. Око 95% свих ларингеалних тумора су планоцелуларни карциноми (1). Глобална инциденца износи између 2.5 и 17 на 100000 становника, међутим, инциденца у густо насељеним градовима је знатно већа него у руралним срединама и чешће се јавља код мушкараца средње и старије животне доби, и то скоро десет пута чешће него код жена (2). Најчешћи симптоми који се јављају код ових пацијената су промуклост, отежано дисање и гутање, кашаљ и бол. Са веома мало изузетака, планоцелуларни карциноми су најчешће локализовани на мукози и клиничка дијагноза се најчешће потврђује ендоскопским прегледом и биопсијом (3). Процену локализације и проширености ларингеалних тумора на мукози врши ларинголог, користећи расположиве методе, које обухватају клинички и ендоскопски преглед. Директна ларингоскопија (ендоскопски преглед), омогућава процену проширености тумора на мукози и покретљивост ларингеалних структура, али се субмукозне структуре не могу проценити на овај начин. Иако је клинички преглед примарна метода у процени проширености ових тумора на слузници, магнетна резонанца (МР) представља значајну радиолошку дијагностичку методу у процени проширености тумора у дубље, субмукозне ларингелане структуре (4, 5).

МР имиџинг вратне, инфрахиодне регије је изазов за радиолога, јер пацијенти са ларингеалним карциномом имају отежано дисање и гутање што понекад онемогућава добијање јасне и адекватне МР слике. МР преглед ларинкса и врата се користи за процену инвазије дубљих, субмукозних структура ларинкса, као и за процену проширености тумора на појединим мукозним регионима, као што су предња комисура и субглотис. МР такође омогућава процену локализације тумора у супраглотису, глотису или субглотису, инфилтрације преепиглотисне ложе и параглотисних простора, хрскавица, дубљих анатомских структура врата као и присуство секундарних депозита у регионалним лимфним нодусима (6, 7). Прецизна процена локализације и проширености ових карцинома има велики значај у онколошкој хирургији, нарочито са развојем конзервативних оперативних техника које имају за циљ постизање хируршке радикалности уз максимално очување ларингеалних структура и функција. То чини један од предуслова успешног лечења, поштујући захтеве модерне медицине за очувањем квалитета живота и утиче на смањење ризика од развоја релапса и развоја секундарних депозита малигне болести (8).

Развојем нових, напредних МР секвенци са могућношћу боље просторне резолуције које су краће, смањује се дужина прегледа. Такође, данас користимо и напредне технике као што је дифузиони имидинг (*Diffusion Wighted Imaging - DWI*). Дифузиона МР је јединствена метода која пружа информације о целуларности ткива, као и о интегритету ћелијских мембрана. Дифузиона МР се рутински спроводи применом тридеркционих дифузионих градијената, којима се одређује дифузија дуж сваког од три правца ( $x$ ,  $y$ ,  $z$  оса). Коначна дифузиона слика представља средњу вредност дифузије за сва три правца. На основу нарушености кретања молекула воде у екстрацелуларном простору можемо јасно да кажемо да ли се ради о присуству туморске инфилтрације у појединим ткивима (9, 10).

Правилна интерпретација добијених МР пресека од радиолога захтева и познавање ларингеалне анатомије, путева ширења малигног процеса у ове субмукозне структуре и Т класификације (ТНМ система) за оптималан избор терапије.

## 1.2. Радиолошка анатомија ларинкса

Ларинкс је почетни, проширени део доњих дисајних путева који се налази у висцералном простору врата, непосредно испред последња три вратна пршљена. Чине га три спрата: супраглотис, глотис и субглотис (*Слика 1*). Састоји се из хрскавица, спојева између хрскавица, мишића, слузнице и неуроваскуларних структура. Скелет ларинкса чине шест парних и четири непарне хрскавице, њихови спојеви и фиброеластична опна.

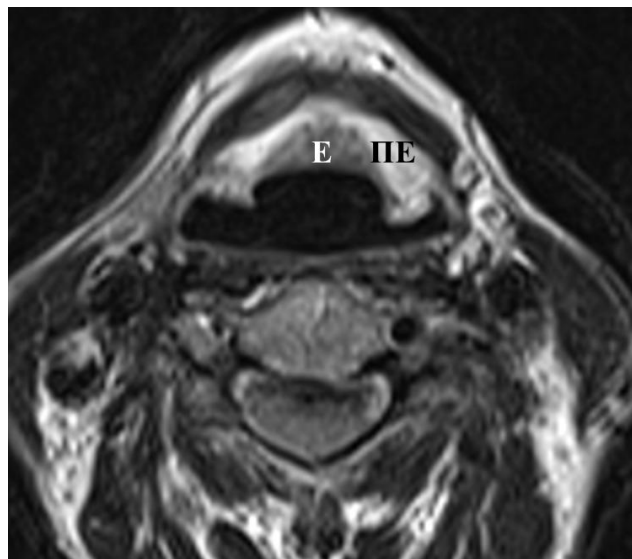


*Слика 1.* Ендоскопски приказ ларинкса

Највећи клинички значај имају хијалине хрскавице (тиреоидна, крикоидна и аритеноидна), а од еластичних епиглотис. Мишићи ларинкса се деле на унутрашње и спољашње (затезачи гласница, примицачи, одмицачи, отварачи и затварачи улазног отвора). Фиброеластична опна ларинкса дели слузницу од унутрашње стране хрскавица и мишића. Мукоза ларинкса је мекана, лабаво спојена са субмукозом која је дебела и растресита (11).

### 1.2.1. Супраглотис

Супраглотис се кранијално пружа од врха епиглотиса и каудално све до вентрикуларног комплекса (*ventriculus laryngis*). Његове главне компоненте су: епиглотис, преепиглотисни простор, аритеноидне хрскавице, лажне гласнице и део параглотисног простора (Слика 2).



Слика 2. Епиглотис и преепиглотис

Епиглотис је хрскавица облика листа која се затвара приликом акта гутања и онемогућава њен продор у дисајне путеве. Има горњи слободни део који се простире изнад хиоидне кости и доњи кога чини тироепиглотисни лигамент који га причвршћује за тироидну хрскавицу. Испред епиглотиса а иза хиоидне кости лежи преепиглотисни

простор, испуњен масним ткивом и представља слепу тачку у ендоскопској процени туморске проширености (Слика 3).

Лажне гласнице су мукозом обложени ларингеални вестибулуми. Бочно од лажних гласница полази субмукозни параглотисни простор који се кранијално наставља у препиглотисни простор а каудално се простире до нивоа гласних жица (правих гласница) што чини део глотисне регије. Арипеиглотисни набори се простиру од врха аритеноидних хрскавица инферолатерално до слободне ивице епиглотиса. Они формирају горње-спољашњу границу према супраглотису и предње-унутрашњу према пириформним синусима који представљају део хипофаринкса (12).



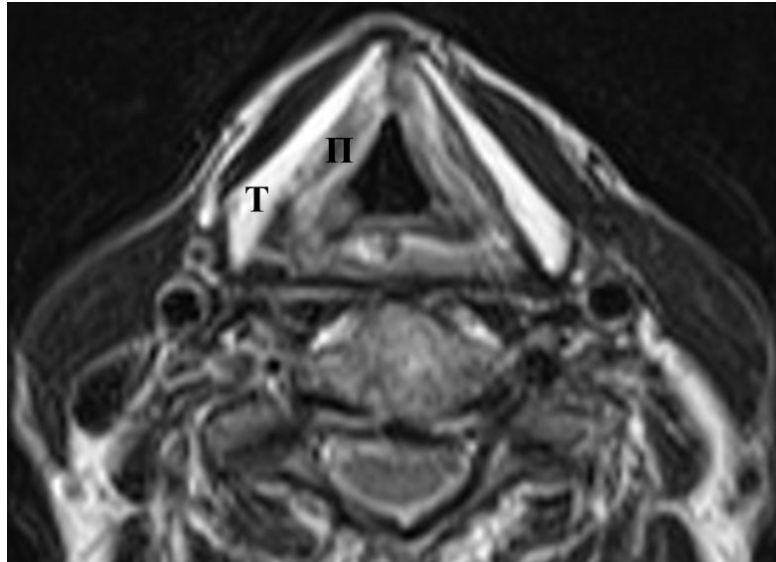
*Слика 3.* Преепиглотис

### **1.2.2. Глотис**

Глотис се састоји од правих гласница и мукозе која их прекрива. Гласнице чини тироаритеноидни мишић чија су унутрашња влакна названа вокални мишић. Оне се напред спајају у нивоу предње комисуре, која се може јасно визуализовати МР прегледом само у току мирне респирације. Између аритеноидних хрскавица и крикоида, налази се задња комисура.



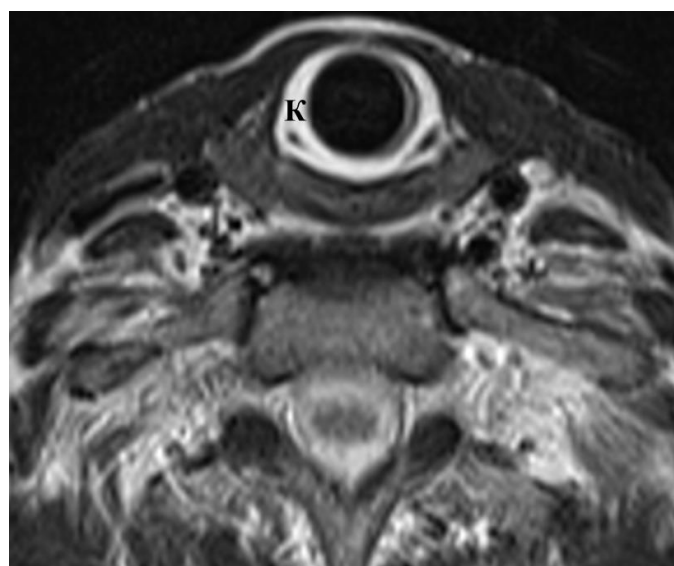
Слузница предње и задње комисуре је веома танка ( $\leq 1$  мм). Субмукозни простор глотисне регије чини део већ поменутог параглотисног простора (Слика 4) (13, 14).



Слика 4. Параглотис и тироидна хрскавица

### 1.2.3. Субглотис

Испод гласница па све до доње ивице крикоида простире се субглотис. Ова регија је прекривена слузницом која је глатка и свако њено задебљање, представља патолошки процес. Каудално, субглотис наставља трахеја (Слика 5) (14).



Слика 5. Субглотис – крикоидна хрскавица

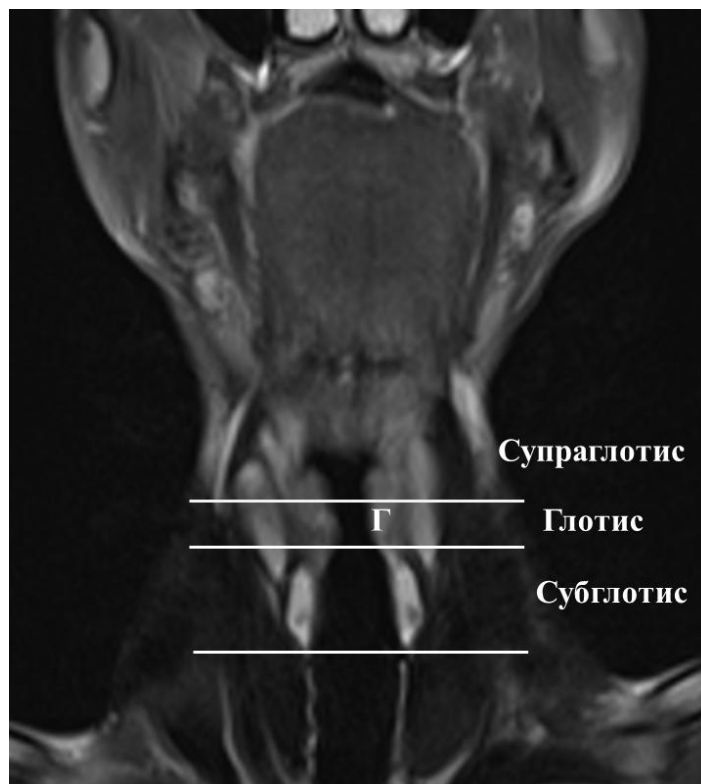
### **1.3. Значај односа тумора и околних структура**

#### **1.3.1. Волумен тумора**

Волумен тумора представља значајан фактор у одређивању његове контроле, поготову након радиотерапије. Супраглотисни тумори, који имају волумен мањи од 6 милилитара (*ml*), као и T3 тумори који имају мање од 3.5 ml, имају бољу контролу након радиотерапије. Такође, постоје подаци који говоре о томе да је волумен тумора удружен са локалном контролом и након операције. Иако је волумен тумора у блиском односу са одређивањем T стадијума тумора и другим налазом као што је инфилтрација хрскавица, он ипак делује као засебан фактор у односу на свеукупно петогодишње преживљавање (14, 15).

#### **1.3.2. Однос тумора са вентрикуларним комплексом**

У радиолошкој дијагностици, императив је дефинисање анатомских спратова ларинкса: супраглотиса, глотиса и субглотиса (*Слика 6*). Глотис се састоји од: правих гласних жица (гласница), предње и задње комисуре и чини вентрикуларни комплекс који се простире каудално до равни од око једног центиметра испод гласница. Испод ове равни, наставља се субглотис, све до доње ивице крикоидне хрскавице. Изнад гласница пружа се супраглотис, кранијално до врха епиглотиса. Транглотис је термин који се користи када тумор захвати у исто време супраглотис и глотис, са или без екстензије тумора у субглотис. Да би се тумор дефинисао као супраглотисни, глотисни или субглотисни, радиолог прво треба да утврди где је ниво вентрикуларног комплекса. Вентрикуларни комплекс је део који припада мукози и хирург ће га лако прегледати ендоскопијом. Ипак, не ретко, волуминознији тумори могу да не дозвољавају каудалну визуализацију тумора ендоскопом и онемогућавају дисталнију визуализацију мукозе. Горњи део вентрикуларног комплекса чине горње ивице аритеноидне хрскавице а доњи део праве гласнице. Вентрикуларни комплекс се радиолошки проналази идентификацијом субмукозног параглотисног простора кога чине масно ткиво и тироаритеноидни мишић, што представља ниво глотиса и простире се од аритеноидних хрскавица постериорно до тироидне хрскавице антериорно.



*Слика 6.* Радиолошка подела ларинкса на спратове

Вентрикуларни комплекс се радиолошки проналази идентификацијом субмукозног параглотисног простора кога чине масно ткиво и тироаритеноидни мишић, што представља ниво глотиса и простире се од аритеноидних хрскавица постериорно до тироидне хрскавице антериорно. Праве гласнице леже непосредно изнад горње ивице крикоидне хрскавице. Задња комисура се налази између аритеноидних хрскавица док се предња комисура налази на предњем споју гласница, где је слузница најтања (1-2 mm). Субглотис се простире непосредно испод гласница у нивоу крикоидне хрскавице и свако задебљање слузнице у том нивоу је патолошко (14, 15, 16).

### **1.3.3. Инфилтрација субкумозних струкура**

Субмукозна инфилтрација преепиглотисног и параглотисног простора тешко се утврђује ендоскопским прегледом. Преепиглотисни простор се налази непосредно испред епиглотиса, испуњен је масним ткивом и облика је слова „С“. Преепиглотисни простор се латерално наставља на парни параглотисни простор, тако да се права граница између ова два простора не може утврдити радиолошки.

Инфилтрација ових простора мења Т стадијум тумора на Т3. Њихово познавање омогућава радиологу да идентификује и предвиди начине туморског ширења. На пример, тумори епиглотиса се шире директно у преепиглотисни простор преко ситних отвора на епиглотису. Када тумор инфилтрира перепиглотисни простор, аваскуларна зона његовог доњег дела онемогућава инферорну екстензију. Латерално се тумор из преепиглотисног простора шири у параглотисни простор. Начин на који се супраглотисни тумори шире, често штеде хиоидну кост и базу језика, али не увек (17). Тумори глотиса и супраглотиса могу да инфилтрирају параглотисни простор. Карциноми средњег и задњег дела глотиса могу да се шире бочно, директно у овај простор. У параглотис шире се и тумори ариепиглотисних набора и лажних гласница. Антериорно ови тумори се из параглотиса шире у преепиглотисни простор, постериорно у субмукозне структуре пириформних синуса најчешће кроз тироаритеноидну пукотину. *Conus elasticus* ограничава инфериорну пропагацију тумора из параглотиса, тако да је инфилтрација субглотисне регије се ретко јавља. Тумор се кроз крикотироидну мембрану, инферолатерално може пропагирати у околна мека ткива врата. Велики тумори који захвате каротидну артерију, обухвате је у виду муфа за више од 270°, представљају контраиндикацију за оперативно лечење. Инфилтрација преепиглотисног и параглотисног простора има директан утицај на избор и начин терапије. Према подацима из литературе, МР и компјутеризована томографија (КТ), имају дијагностичку тачност 88-94% (18). Инфилтрација ових простора повећава локални стадијум тумора и могућност инфилтрације регионалних лимфних чворова као и појаву рецидива након зрачне терапије (19).

#### **1.3.4. Туморска екстензија у предњу и задњу комисуру**

Поред процене краниокаудалне пропагације тумора, важно је проценити и антериорну и постериорну екстензију. Ово је нарочито важно у нивоу глотиса. Значај туморске инфилтрације предње комисуре најчешће је удружена са инфилтрацијом тироидне хрскавице јер је мукоза у нивоу предње комисуре танка, дебљине свега 1-2 милиметра, док је унутрашњи перихондријум одсутан а спољашњи танак. Од предње комисуре, тумор се може пропагирати екстраларингеално и каудално у субглотис (20). Постериорна пропагација тумора глотиса у задњу комисуру искључује могућност

супракрикоидне ларингектомије и повећава могућност да се тумор прошири посткрикоидну у фаринкс чиме се компликује хируршка интервенција.

Такође, радиолог мора да познаје и друге начине ширења, а то су инфилтрација пириформних синуса директно кроз параглотисни простор као и ширење у горњи део једњака кроз субглотис (21).

### **1.3.5. Инфилтрација хрскавица**

Процена инфилтрације хрскавица кључни је фактор радиолошке дијагностике. Инфилтрација тироидне, крикоидне и обе аритеноидне хрскавице искључује могућност радиотерапије и парцијалне ларингектомије. Туморска маса се јасно диференцира на МР томограмима у односу на околну осификовану хрскавицу. Ипак, према бројним истраживањима МР-ом може да се прецени туморску инфилтрацију јер је тешка диференцијална дијагноза од околне перитуморске инфламације. Велика туморска промена са деструкцијом хрскавице и пропагацијом у околна мека ткива може се дијагностиковати са великом дијагностичком тачношћу МР прегледом (22).

### **1.3.6. Процена инфилтрације регионалних лимфних нодуса и удаљене метастазе**

Као и код карцинома других локализација у глави и врату, појава метастаза у регионалним лимфним чворовима је веома важан индикатор прогнозе болести. Лимфни нодуси главе и врата су подељени у 7 региона: (субментални и субмандибуларни (регија 1), лимфни нодуси у југуларном ланцу (регија 2-4), лимфни чворови задњег вратног простора, непосредно уз задњу ивицу стерноклеидомастоидног мишића (регија 5), паратрахеални лимфни нодуси (регија 6) и лимфни чворови горњег медијастинума (регија 7). Карциноми супраглотиса и глотиса најчешће дају метастазе у регионалне лимфне нодусе (најчешће регија 2-4).

Тумори субглотиса дају метастазе у околне паратрахеалне и горње лимфне чворове медијастинума. Најважнији критеријуми који се користе у процени инфилтрације су облик, величина, МР интензитет сигнала лимфног чвора (присуство туморске некрозе, идентичне МР ткивне карактеристике чвора као тумор). Удаљене метастазе су најчешће у плућима, медијастинуму, костима и јетри. Према подацима из литературе око 15% пацијената са супраглотисним и око 5% пацијената са глотисним карциномом ће дати метастазе око две године од дијагнозе (23).

# Циљеви

---

**Главни циљеви ове студије су:**

1. Испитивање дијагностичке тачности МР у односу на клинички преглед у процени инфилтрације тумора на појединим мукозним структурама ларинкса.
2. Испитивање дијагностичке тачности МР у односу на патохистолошки налаз након операције у процени инфилтрације субмукузних ларингеалних и дубљих анатомских структура врата.

# **Пацијенти и методе**

---



## 2.1. Пацијенти

Истраживањем су обухваћени пацијенти са територије републике Србије, оба пола, болничко лечених на Клиници за Оториноларингологију и максилофацијалну хирургију и Центру за радиологију и магненту резонанцу Клиничког центра Србије у периоду од јануара 2010. до октобра 2013. године.

У студију је укључено 74 пацијената, од тога 60 мушкараца (81%), укупне просечне старости  $62.2 \pm 5.1$  година, којима је клиничким (ендоскопским) прегледом и биопсијом потврђено присуство планоцелуларног карцинома. У клиничкој слици код пацијената је била доминантна промуклост, која је била присутна код свих, отежано дисање, гутање и бол. Пацијентима је на основу анамнезе, клиничког прегледа (индиректна и директна ларингоскопија) и биопсије потврђено присуство планоцелуларног карцинома. Након клиничког прегледа, свим пацијентима је урађен ултразвучни преглед врата у циљу процене регионалних лимфних чворова, а затим и преглед врата на магнетној резонанци (МР). Сви пацијенти су даље подвргнути хирушком лечењу према протоколу за лечење малигнух тумора ларинкса и рутинској клиничкој пракси Клинике за Оториноларингологију и максилофацијалну хирургију Клиничког центра Србије. Локална и регионална проширеност тумора одређена је на препаратима узетим током операције патохистолошком анализом и упоређивана је са налазом виђеним на преоперативном МР прегледу.

Критеријуми за укључивање пацијената у студију:

- Патохистолошки верификован планоцелуларни карцином регије ларинкса
- Одлука Конзилијума за малигне туморе оториноларинголошке и максилофацијалне регије о хирушком лечењу тумора
- Потписан пристанак о добровољном учествовању у испитивању

Критеријуми за искључивање пацијента из студије:

- Апсолутне или релативне контраиндикације за МР преглед
- Повреда протокола (пацијент одбија операцију или не пристаје на МР преглед)

Варијабле које се мере у студији:

- Присуство планоцелуларног карцинома ларинкса клиничким, ендоскопским прегледом- дихотомна квалитативна варијабла, потврђује се патохистолошким анализом.
- Стадијум малигне болести - номинална квалитативна варијабла, одређује се према критеријумима *TNM* класификације, на основу узорка који је добијен након операције
- Туморска инфилтација региона ларинкса и врата - дихотомна квалитативна варијабла. Ова је компарирана на МР прегледу и након патохистолошке обраде.

## 2.2. Методе

### 2.2.1. Клинички преглед

У клиничкој дијагностичкој процедури код свих болесника у општој анестезији учињена је: индиректна ларингоскопија, ендоскопски преглед и ендоскопска биопсија која се састоји од:

- Узимања узорка туморске масе
- дела узорка са клинички „здраве ивице“ (3 мм од тумора)
- дела ближе околине (5-8 мм од тумора)

### 2.2.2. Директна ларингоскопија (ендоскопски преглед)

Ендоскопски преглед рађен је код свих пацијената у општој анестезији. Овим прегледом омогућава се добра процена туморске локализације и његове проширености на слузници. Ендоскопијом је код пацијената процењивано присуство тумора на супрахиоидном делу ларинксне стране епиглотиса, вентрикуларним наборима, гласницама, предњој комисури, *Morgagni*-јевом *ventriculus*-у и субглотису. Субмукозне структуре методом нису процењиване, како због одсуства њихове визуализације тако и због измењених односа околине као последица едема, величине, изгледа тумора као и субјективности оператера у процени.

Стажирање малигне болести пацијената са карциномима гркљана одређено је према критеријумима седмог издања ТНМ класификације (UICC) (24) (Табела 1.). Клиничким прегледом евалуирано је присуство тумора на слузници ларинкса у супраглотису, глотису или субглотису. Ако се тумор налази истовремено у супраглотисној и глотисној регији онда се сматра трансглотисним. Присуство тумора само у супраглотису, без фиксације гласних жица клинички се сматра Т1 тумором, односно Т2 тумором ако се јавља мултифокално у супраглотису. Т3 и Т4 супраглотисни тумори обухватају екстензију тумора у глотис, билатералну фиксацију гласница, инвазију преепиглотисног простора и хрскавица (последња два се не могу проценити клиничким прегледом).

Ако се тумор налазио у глотису, без фиксације гласних жица и без екстензије у супра или субглотис калсификован је као Т1, односно Т2 стадијум, ако се пропагирао у супра или субглотис. Фикасација обе гласнице клинички се сматра Т3 тумором док се Т4 тумором сматра његова екстраларингеална пропација (не може се проценити клинички).

Присуство тумора у сублотису означава Т1 клинички стадијум, екстензија у глотис са унилатералном фиксацијом гласнице Т2, фиксација обе гласнице Т3 стадијумом, инфилтрација хрскавица Т4 стадијумом.

	Супраглотис	Глотис	Субглотис
<b>T1</b>	Једна сублокализација субглотиса	Тумор ограничен на гласницу, са нормалном покретљивошћу	Тумор ограничен на субглотис
<b>T2</b>	Више од једне сублокализације без фиксације ларинкса	Тумор се шири на супраглотис и/или субглотис са смањеном покретљивошћу гласница	Тумор се шири на гласницу/е са нормалном/смањеном покретљивошћу
<b>T3</b>	Тумор ограничен на ларинкс са фиксацијом гласница или неком од структура (посткрикоидна хрскавица, преепиглотис, параглотис са или без минималне ерозије хрскавице)	Тумор ограничен на ларинкс са фиксацијом гласницаи/или захватањем параглотисног простора	Тумор ограничен на ларинкс са фиксацијом гласница
<b>T4a</b>	Тумор се шири кроз штитасту хрскавицу и/или захвата ткива испод ларинкса (трахеју, мека ткива врата, мишиће језика)	Тумор се шири кроз штитасту хрскавицу или захвата ткива изван ларинкса	Тумор захвата крикоидну и/или штитасту хрскавицу или захвата ткива изван ларинкса
<b>T4b</b>	Тумор захвата превертебрални простор, медијастиналне структуре или каротидну артерију	Тумор захвата превертебрални простор, медијастиналне структуре или каротидну артерију	Тумор захвата превертебрални простор, медијастиналне структуре или каротидну артерију

**Табела 1.** Локални Т стадијум

### 2.2.3. МР преглед ларинкса и врата

МР преглед је рађен на апарату (*Siemens Avanto*) јачине 1,5 Тесла (Т), стандардним протоколом који обухвата T1w и T2w (*weighted*) секвенце у короналној, T1w, T2w и T2wFS у аксијалној и T2w у сагиталној равни, динамску студију са интравенским контрастним средством на бази гадолинијума у короналној и аксијалној равни. Коришћене су TSE (*Turbo Spin Echo*) секвенце са вредностима у T1w аксијалној равни TR/TE 450/11, T2w аксијалној, короналној и сагиталној равни TR/TE 4200/72 и у T2w FS (*fat saturation* – секвенца са супресијом масти) секвенци са вредностима TR/TE 4980/71. Такође, за дифузионе секвенце (*DWI*) коришћена је T2w *Spin Echo* секвенца са коефицијентом b0, b400 и b800, у аксијалној равни. Укупан број пресека за све секвенце је 25, дебљина пресека је 4 мм, поље видљивости (*FOV – field of view*) је 240 мм, а коришћен је матрикс 256x256.

Туморска инфилтрација субмукозних структура и лимфних нодуса процењивана је дифузијом код рестрикције интензитета сигнала на највишој *b* вредности.

На добијеним МР томограмима процењивана је локализација тумора сходно подели ларинкса на нивое (супраглотис, глотис, субглотис). Такође, процењивано је присуство туморске инфилтрације преепиглотисне ложе и параглотисног простора, инфилтрација хрскавица и околних меких ткива врата, као и регионалне лимфаденопатије. У односу на присуство тумора на слузници, процењивана је туморска инфилтрација предње комисуре и екстензија тумора у субглотис.

Преепиглотисна ложа и параглотисни простори су простори који су доминантно испуњени масним ткивом који показују висок интензитет сигнала у T2w и T1w секвенцама. Популацију оболелих од карцинома гркљана чине већином особе старијег животног доба, а хрскавице су код њих углавном осифициране и показују висок интензитет сигнала у овим секвенцама. Код пацијената код којих је у овим структурама визуализован интензитет сигнала који одговара туморском, класификован је као туморска инфилтрација. Виши интензитет сигнала око туморске масе као и интензивније појачање интензитета сигнала око туморске масе након примене контрастног средства сматран је перитуморском инфламацијом.

Критеријуми за лимфаденопатију су величина лимфног чвора (попречни пречник од 7 мм за регију II и 6 мм за остале регионе врата), као и његов облик, затим присуство поља некрозе и екстракапсуларна пропација тумора. Сви МР налази компарирани су са постоперативним налазима патохистолошке анализе који представљају златни стандард у одређивању стадијума тумора.

#### **2.2.4. Статистичка обрада података**

Статистичка обрада резултата обухвата методе дескриптивне статистике, а у приказу резултата коришћене су мере централне тенденције и мере варијабилитета у складу са типом расподеле. Добијени подаци обрађени су и приказани на табелама и графиконима као процентуална вредност појединих категорија, или као средња вредност  $\pm$  стандардна грешка (*standard error - SE*) у зависности од типа обележја. У процесу тестирања хипотезе као гранични ниво статистичке значајности коришћена је вредност  $p < 0.05$ . Параметарски подаци везаних узорака тестирани су *T* тестом док су непараметарски подаци везаних узоркака тестирани *Wilcoxon*-овим тестом.

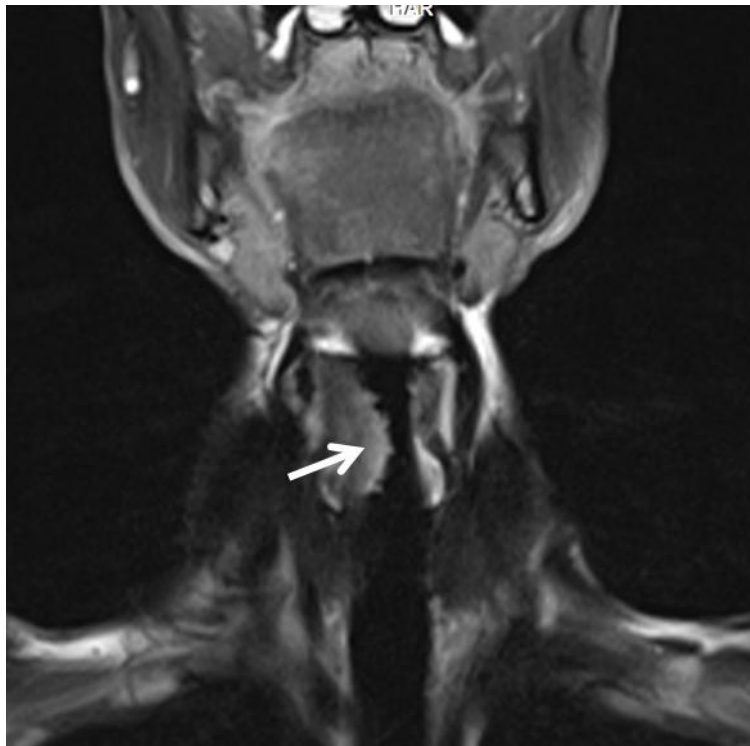
Везаност између атрибутувних података и података који се не понашају по нормалној расподели испитивани су *Spearman*-овим коефицијентом корелације ранга. Обрада података вршена је помоћу комерцијалног статистичког пакета за РС рачунаре *SPSS for Windows 10 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows, SPSS Inc. USA)*.

# Результати

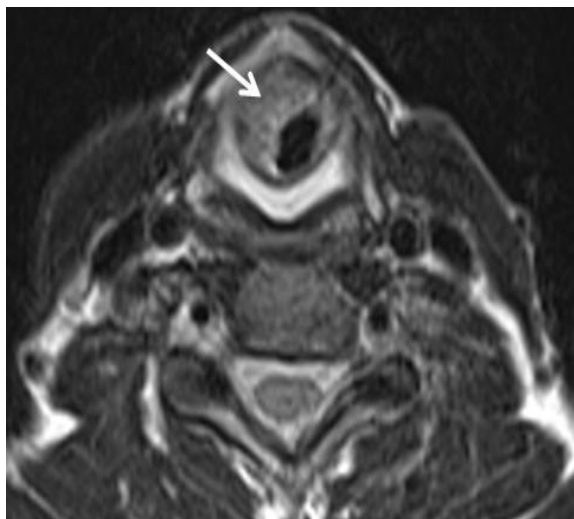
---

У студију је укључено 74 пацијента, 88% мушкараца, средње животне доби  $62.2 \pm 5.1$  (49-70) година. На основу ендоскопског прегледа, утврђено је да је код 34 пацијента (44%) тумор био у глотису, код 22 пацијента (29%) у супраглотису и код 18 пацијената (27%) тумор је био трансглотисни (истовремено и у глотису и у супраглотису). На основу клиничког прегледа, ни код једног пацијента тумор примарно није био у субглотису. Од клиничких симптома, код свих пацијената била је присутна промуклост, код 38 (50%) кашаљ, код 55 (74%) отежано гутање а код 44 (59%) пацијента, бол у врату.

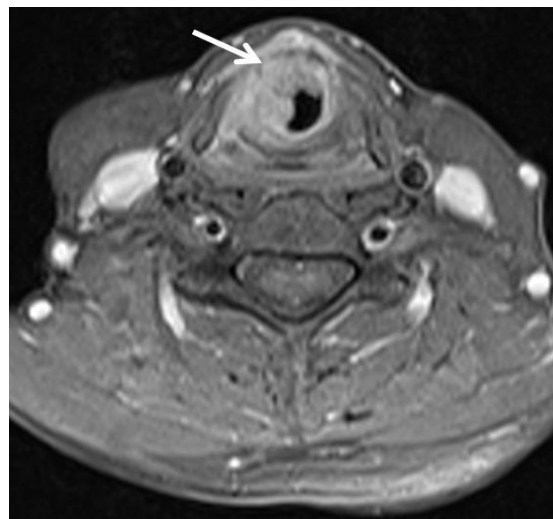
На основу налаза на магнетној резонанци, екстензија тумора у субглотис била је присутна код 22 пацијента (29%) док је патохистолошким прегледом након операције, екстензија у субглотис била присутна код 28 (38%) пацијената, што се није показало статистички значајно ( $z = -0.7; p < 0.05$ ) (Слика 1, 2а, 2б).



**Слика 1.** Коронални пресек T2wFS. Тумор глотиса десно са екстензијом у субглотис (стрелица)

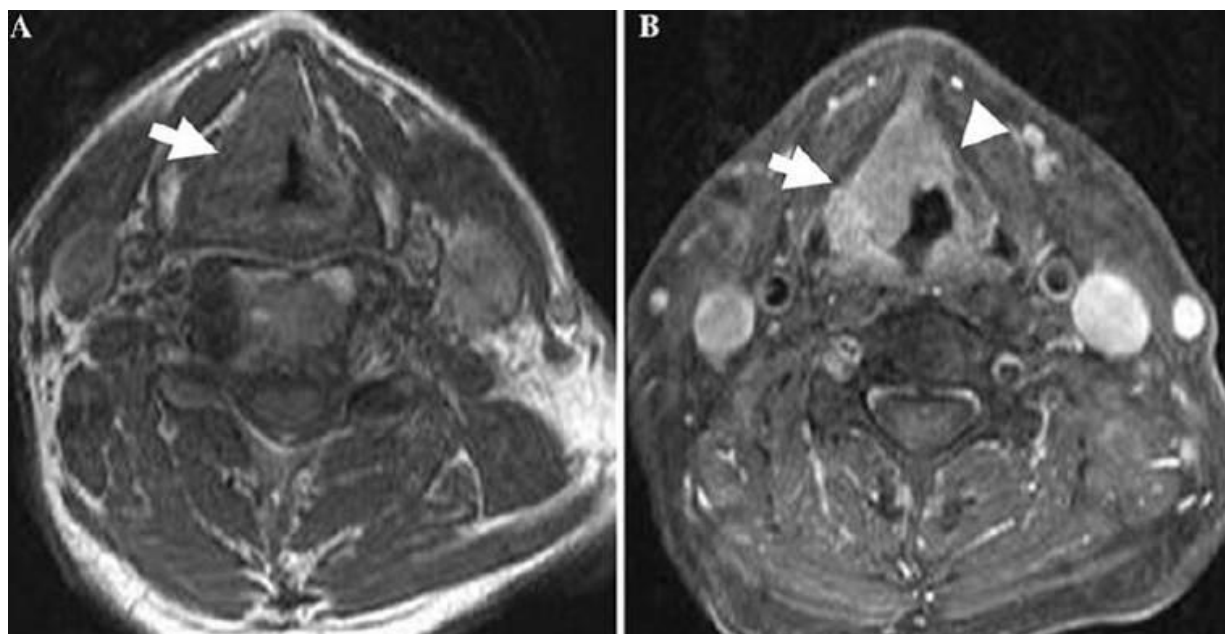


**Слика 2а.** Аксијални пресек T2w. Тумор субглотиса десно (стрелица)



**Слика 2б.** Аксијални пресек T1w након примене контраста. Тумор субглотиса са инфилтрацијом хрскавица

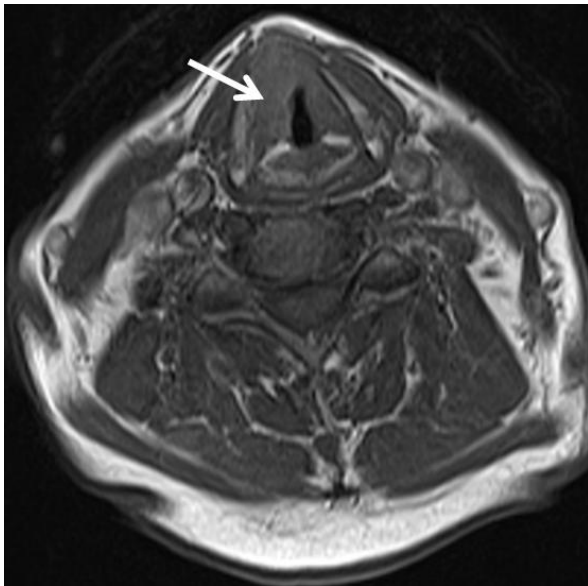
Присуство тумора у предњој комисури било је присутно код 36 (48%) пацијената и на МР прегледу и патохистолошком прегледу након операције, што није било статистички значајно ( $z = 0.1$ ;  $p < 0.05$ ) (Слика 4).



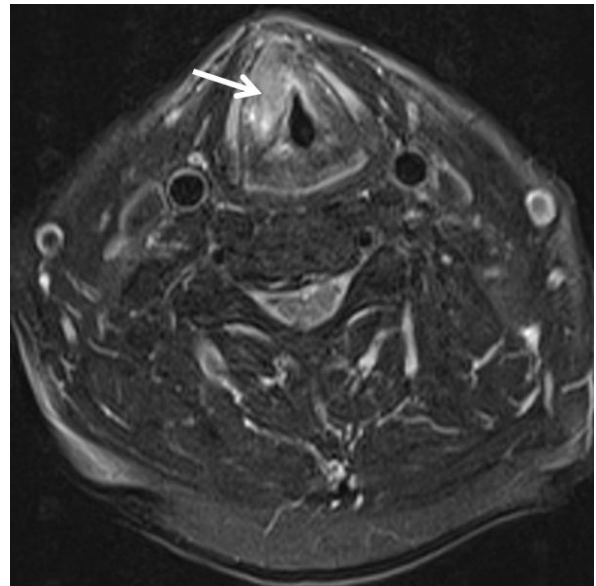
**Слика 4.** Аксијални пресек T1w (А) и T1w након примене контраста (Б). Инфилтрација параглотиса десно са контралатералном пропацијом и инфилтрацијом предње комисуре (стрелице)



Инфилтрација параглотисног простора виђена је код 53 (71%) пацијента на МР прегледу, док је на патохистолошком прегледу она била присутна код 35 (47%) пацијента, што представља статистички значајну разлику ( $z = -0.4; p > 0.05$ ) (Слика 5, 6).

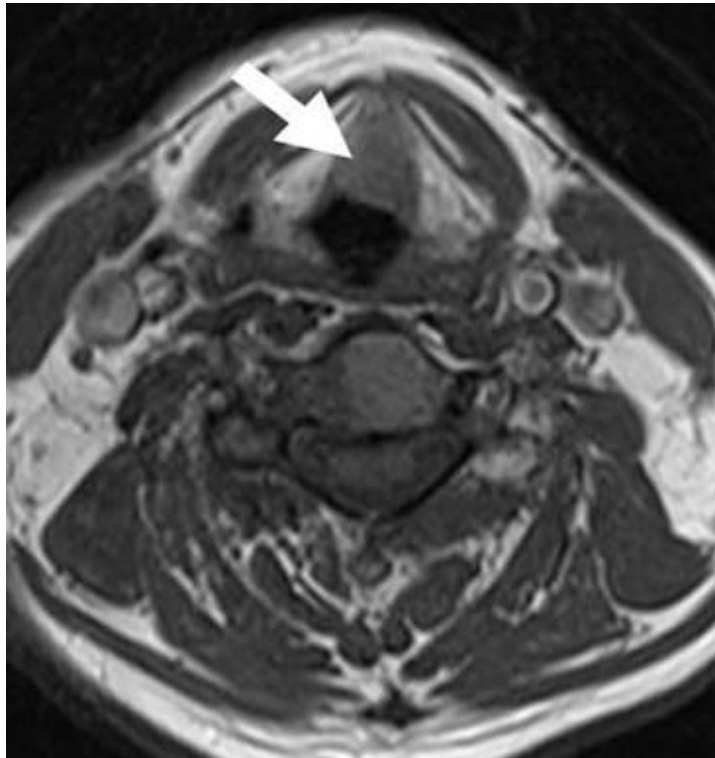


Слика 5. Аксијални пресек T1w. Инфилтрација параглотиса десно (стрелица)



Слика 6. Аксијални пресек T2wFS. Инфилтрација параглотиса десно (стрелица)

Инфилтрација преепиглотисног простора била је присутна код 24 (33%) пацијента на МР прегледу док је патохистолошким прегледом потврђено присуство инфилтрације ове ложе код 21 (29%) пацијента, што се није показало као статистички значајано ( $z = -0.4; p < 0.05$ ) (Слика 7, 8, 9). Код осам пацијената (10%), виђена је инфилтрација преепиглотисног и параглотисног простора истовремено.



*Слика 7.* Аксијални пресек T1w. Инфилтрација преепиглотиса (стрелица)

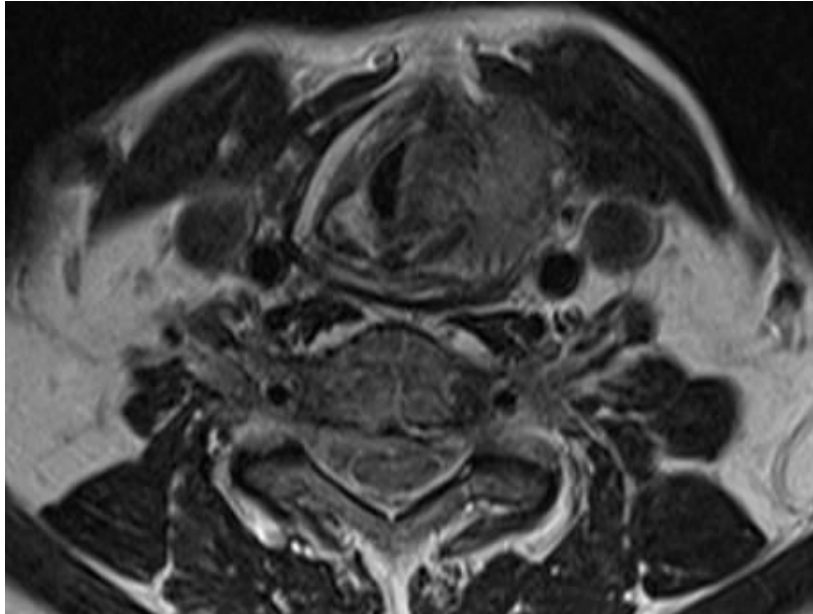


*Слика 8.* Сагитални пресек T2w. Инфилтрација преепиглотиса (бела стрелица).  
Очувано масно ткиво (црна стрелица)

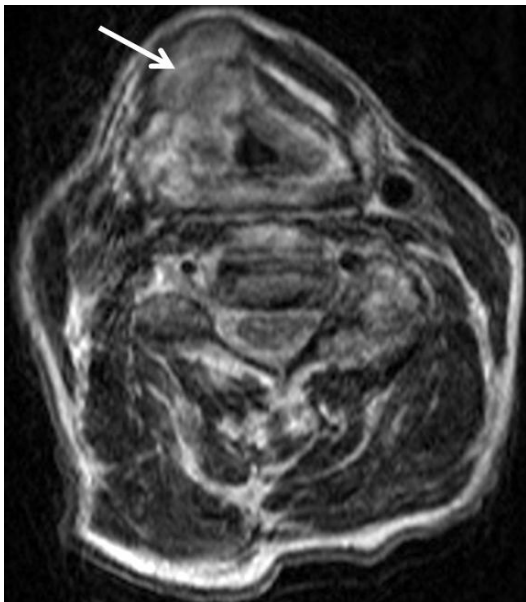


*Слика 9.* Сагитални пресек T2w. Инфилтрација преепиглотиса (бела стрелица)

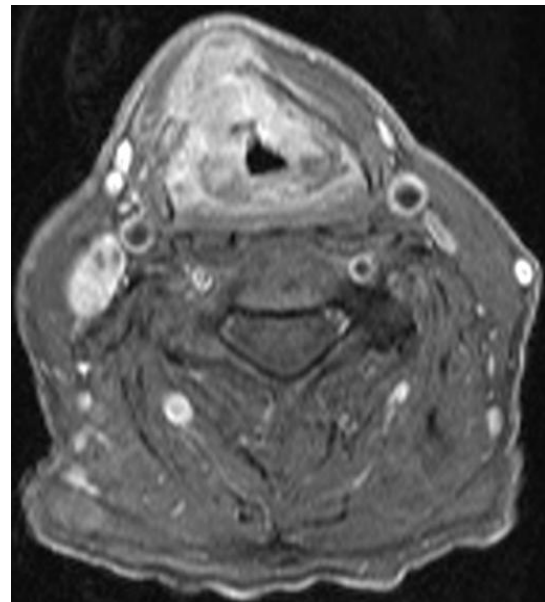
Инфилтрација хрскавица била је присутна код 16 (21%) пацијента на МР а поврђена је код 11 (15%) пацијента патохистолошким прегледом, што такође није показало статистички значајну разлику ( $z = -1.3; p < 0.05$ ) (Слика 10, 11, 12, 13).



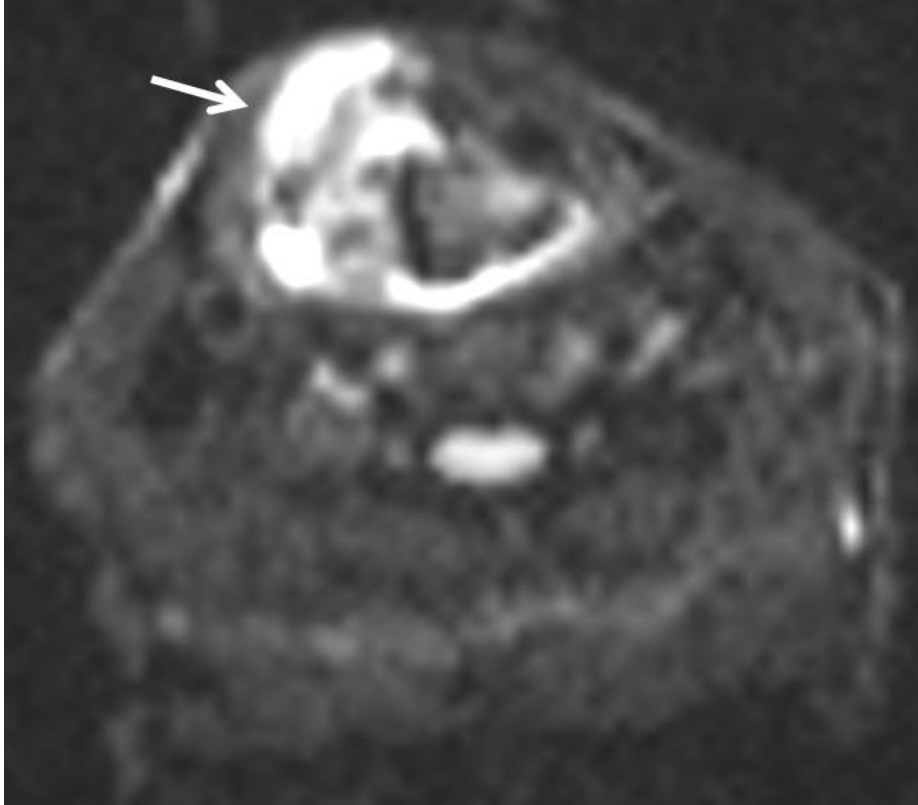
**Слика 10.** Аксијални пресек T2w. Туморска промена лево са деструкциом тиреоидне хрскавице и инфилтрације околних меких ткива



**Слика 11.** Трансглотисни тумор T2w. Екстраларингеална пропација (стрелица)

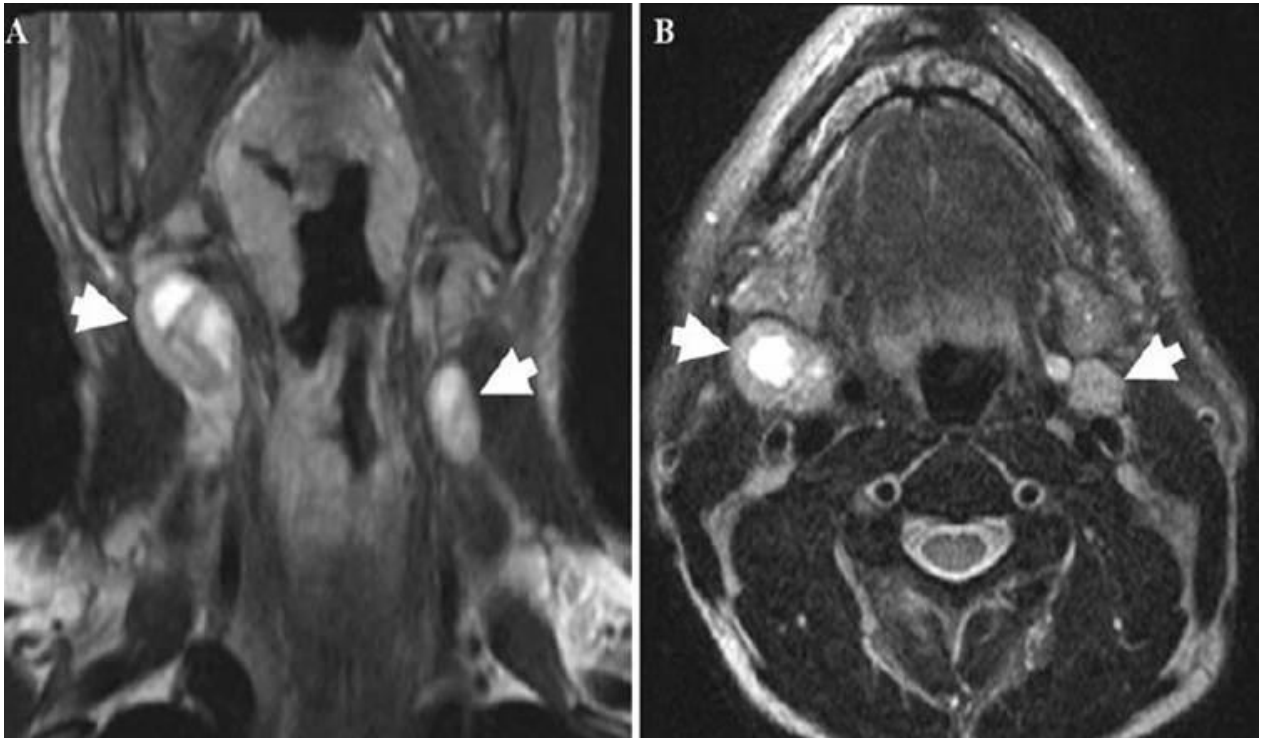


**Слика 12.** Трансглотисни тумор T1wFS након примене контраста



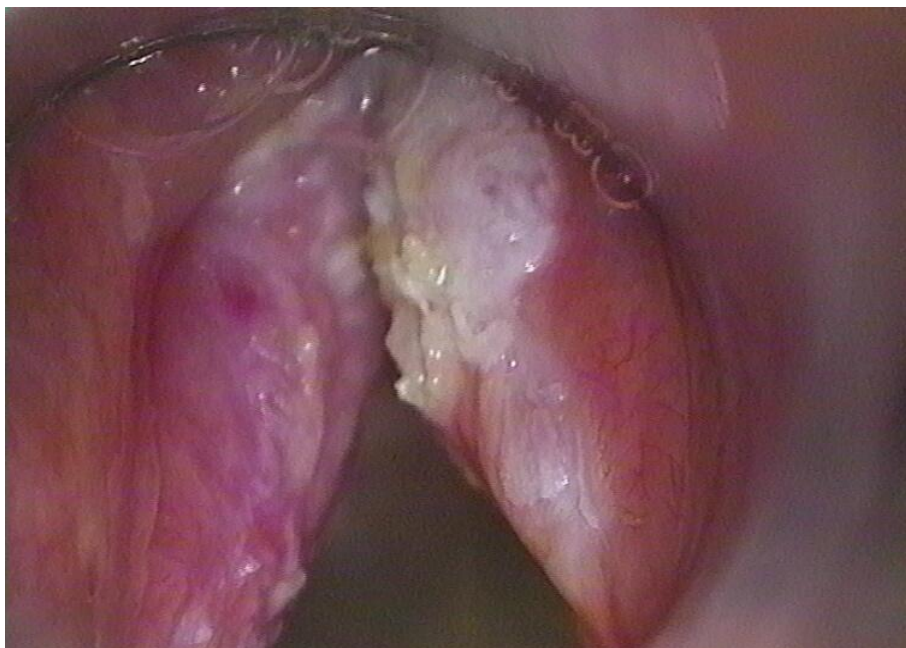
**Слика 13.** Аксијални пресек дифузија. Висок интензитет сигнала (DWI 800) указује на хиперцелуларност тумора и његову екстраларингеалну пропацију (стрелица)

Код свих пацијената МР прегледом дијагностикована лимфаденопатија у регионома југуларног ланца (регија II-IV). Код 6 пацијената, лимфни нодуси су били већи од 20 мм у попречном пречнику са присуством измењеног интензитета МР сигнала у нодусу који одговара некрози као последици инфилтрације, која је потврђена код свих патохистолошким прегледом након операције (Слика 14). Код 28 (21%) пацијената, патохистолошким прегледом су потврђене микрометастазе у лимфним нодусима који су изгледали уредно на МР прегледу.

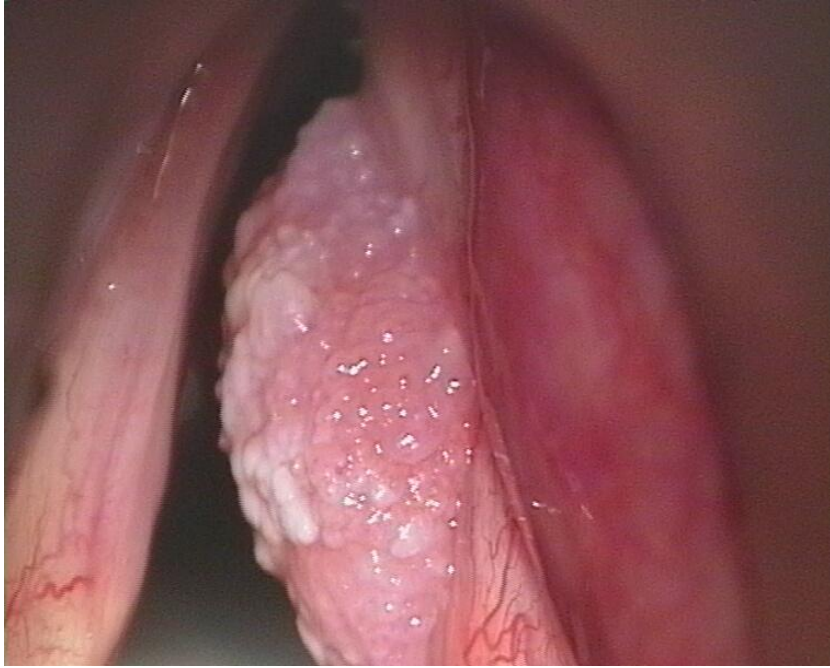


**Слика 14.** Коронални (А) и аксијални T2WFS пресек (Б). Увећани лимфни нодуси са централном некрозом говоре у прилог секундарне дисеминације болести

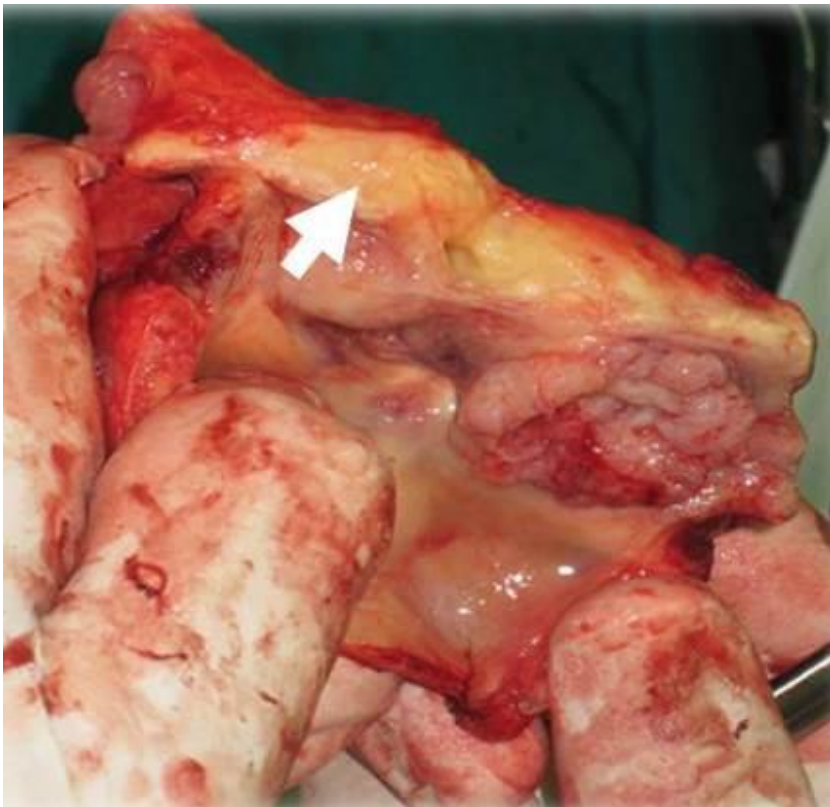
Код свих пацијената је ендоскопским прегледом и преоперативном биопсијом потврђен палноцелуларни карцином (Слика 15, 16).



**Слика 15.** Тумор предњег дела десне гласнице и предње комисуре



*Слика 16.* Тумор десне гласнице



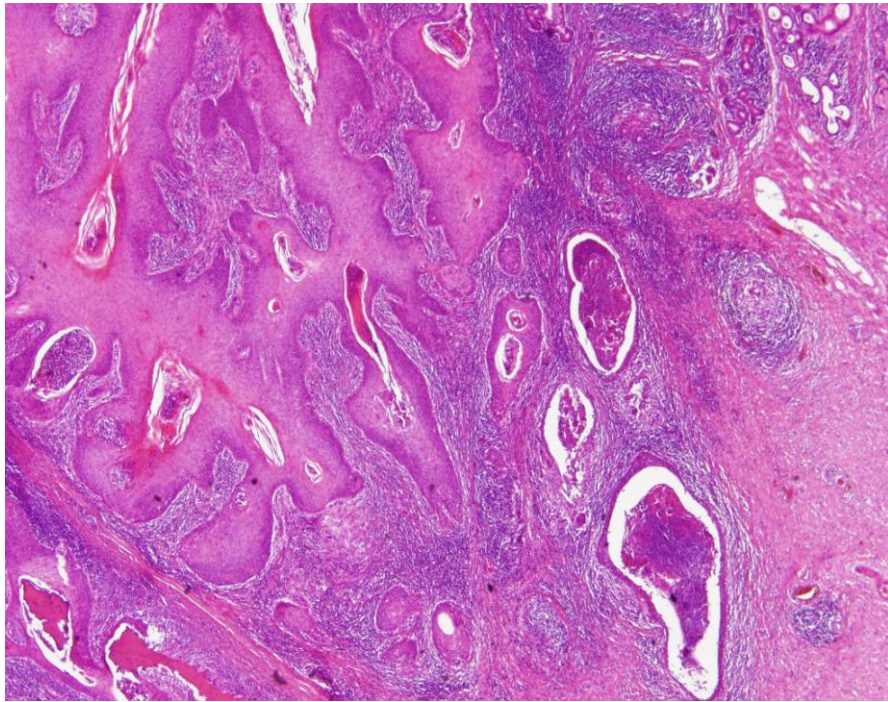
*Слика 17.* Тумор глотиса са инфилтрацијом параглотиса десно

На основу ТНМ калсификације, патохистолошким прегледом након операције, 35% пацијената је класификовано као Т2 стадијум, 53% као Т3 а 12% као Т4 стадијум. На основу МР налаза 10 (14%) пацијената је класификовано као Т2, 55 (74%) пацијената као Т3 и 9 (12%) пацијената као Т4. На основу ових налаза, утврђено је да је 18 (24%) пацијената који су на основу патохистолошког налаза били дијагностиковани као Т2 стадијум МР прегледом стажирани као Т3 (Табела 1) (Слика 17) и то у евалуацији инфилтрације параглотисног простора. Разлог овоме је присуство перитуморске инфламације која ја потврђена патохистолошким прегледом и која се не може јасно разликовати од тумора МР прегледом параглотисног простора (Слика 18, 19).

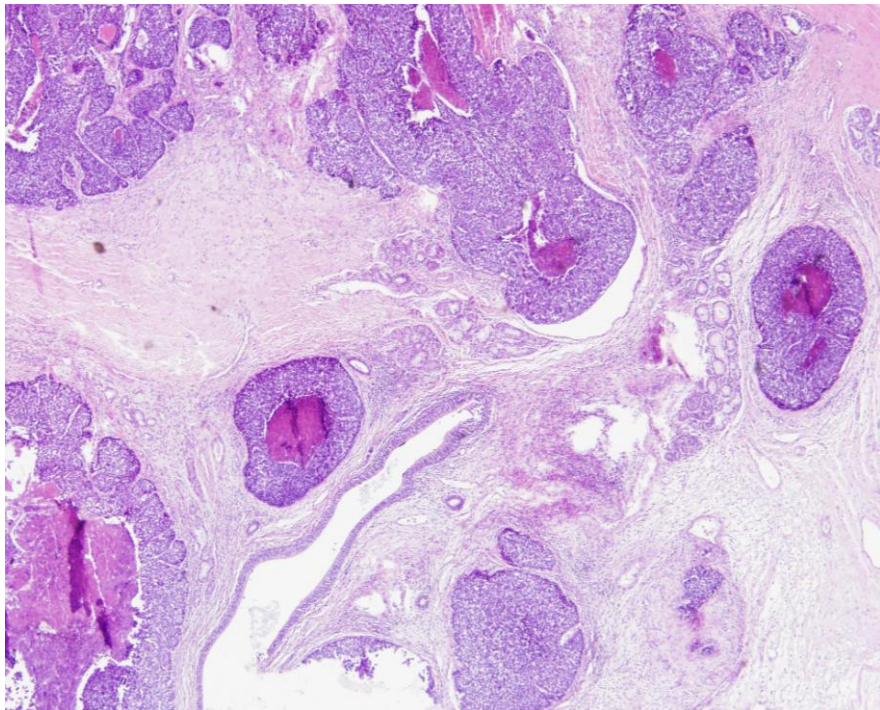
Свеукупна дијагностичка тачност МР у процени инфилтрације субмукозних струкура била је 77% ( $q = 0.59$ ;  $p < 0.05$ )

Регион	МР	Патохистологија
Преепиглотс	24	21
Параглотис	53	35
Хрскавице	16	11
Предња комисура	36	36
Екстензија у субглотис	22	28
Лимфни нодуси (инфилтрација)	6	28

Табела 1. Однос између инфилтрације приказаних структура на МР и патохистолошком прегледу



**Слика 18.** Туморска инфилтрација са околним запаљењем



**Слика 19.** Туморска инфилтрација без околног запаљења



# Дискусија

Планоцелуларни карциноми су најчешћи тумори ларинкса који чине око 90-95% свих ларингеалних тумора, јављају се у 1-2% свих малигних тумора а у око 20% тумора главе и врата (26). Планоцелуларни карциноми ларинкса су у великој мери повезани са употребом дувана. Предиспонирајућа улога алкохола у етиологији настанка ових карцинома није толико значајана као код планоцелуларних карцинома у другим деловима регије главе и врата (27, 28). Инциденца ових карцинома у градовима је 2-3 пута већа него у руралним срединама, чешће се јавља код мушкараца, у односу 9-10:1(29). Клинички симптом који се најчешће јавља је промуклост, коју у зависности од величине и локализације тумора на слузници прати отежано гутање, дисање и бол. Са веома мало изузетака, планоцелуларни карциноми локализовани су на мукози и клиничка дијагноза локализације тумора најчешће се добро процењује ендоскопским прегледом (30). Магнетна резонанца (МР) и компјутеризована томографија (КТ), нису методе избора у детекцији и процени локализације тумора на слузници. МР карактеристике планоцелуларног карцином идентичне су као и околна слузница и на нативним и на постконтрастним секвенцама (31). Са друге стране ендоскопијом се не може са сигурношћу потврдити процена субмукозне инфилтрације јер се клиничким прегледом не може видети субмукозно ткиво. МР прегледом се субмукозна екстензија тумора, због разлике у интензитетима сигнала између тумора и околног масног и мишићног ткиво, углавном јасно уочава. Како прогноза и начин лечења директно зависе од дубине ширења и анатомских структура које су захваћене тумором, МР и ендоскопски преглед су комплементарне методе у процени туморске екстензије. Интерпретација МР томограма захтева познавање путева ширења тумора ларинкса као и познавање МР критеријума инфилтрације околних структура, поготову ларингеалних хрскавица, као и значаја интерпретирања налаза у односу на локални Т стадијум (32)

#### **4.1. Морфолошке карактеристике карцинома ларинкса**

Карциноми ларинкса јављају се у три макроморфолошке форме: вегетантна, инфилтративна и улцерозна. У нашим крајевима, подједнака је учесталост карцинома супраглотисне и глотисне регије, док се карциноми субглотиса јављају у око 1% случајева (33)

#### 4.1.1. Супраглотис

Код карцинома супраглотиса јављају се све три форме, а најзаступљенија је инфилтративна. Ларинксна страна епиглотиса и његов обод, најчешће су захваћени инфилтративним и инфилтративно-улцерозним типом карцинома. Ариепиглотисни набори и аритеноидне хрскавице могу бити захваћени свим хистолошким типовима али је доминантна улцерозна форма (34). У супраглотису, карцином ће се углавном јавити у углу између епиглотиса и вентрикуларног набора, најчешће је вегетантног облика и не може се јасно одредити да ли је примарно исходиште, епиглотис или вентрикуларни набор.

Разлог настанка инфилтративно-улцерозног облика у *Morgagni-jevom ventriculus*-у лежи у субмукозном везивном ткиву које омогућава лакшу инвазију и пенетрацију дубоких ткива (35).

#### 4.1.2 Глотис

Глотисни карцином је најчешће вегетантан, добро ограничен и може испунити лумен ларинкса (36). Ендоскопским прегледом постиже се добра визуализација тумора на слузници, али се не може проценити његово субмукозно ширење, поготово ако постоји ограничена покретљивост гласница. Карцином глотиса може антериорно да захвати предњу комисуру, али се не може на основу клиничког прегледа са сигурношћу проценити дубина њене инвазије (37).

#### 4.1.3. Субглотис

Субглотисни карцином је најчешће инфилтративан, касно даје симптоме, када захвати гласницу (38).

## 4.2. Хистопатолошке карактеристике

Изложеност епитела ларинкса пре свега дувану и другим аероноксама доводи до настанка бројних промена на слузници, од безазлених акутних запаљења, све до карцинома (39). Дефинитивна дијагноза утврђује се хистолошким прегледом биопсијског материјала. Хистолошки преглед утврђује пре свега, хистолошки тип карцинома, његову малигност и имуни ћелијски одговор. Биопсију је најбоље узети у ларингомикроскопији (40). Основни услов за почетак лечења је одређивање хистолошког облика. Сваки облик показује различит степен биолошке активности, и по правилу има своју прогнозу. Врста и начин лечења одрђује се према хистопатолошкој природи неоплазме (41). *Carcinoma in situ* се карактерише атипичном ћелија и бројним митозама свих слојева епитела, али уз очуваност базалне мембране. Субепително ткиво често у тим случајевима показује знакове хроничног запаљења (42).

*Carcinoma in situ* показује све особине малигнух тумора изузев инфилтративног раста, иако се може рећи да ту особину има, али је још није испољио. Са аспекта онкологије, терапијски приступ је исти као и код инвазивног карцинома (43).

Најчешћа форма малигног тумора ларинкса је планоцелуларни карцином. Овај тип карцинома настаје из плочасто слојевитог епитела и псеудослојевитог епитела који је претрпео сквамозну метаплазију. Према степену диференцијације, постоје три типа карцинома:

- **Добро диферентовани** – основне карактеристике су полигоналне или бодљасте ћелије, међућелијски мостови и епителне перле. Једра су хиперхроматична док је нуклео цитоплазматични однос измењен у косит једра. Везивна строма је увек насумице инфилтрирана ирегуларним гнездима или плажама малигнух ћелија. Број ћелија у фази деобе је мали.
- **Средње диферентован** – имају све карактеристике добро диферентованих карцинома са недостатком епителних перли са бројним атипичним митозама што указује на то да су све ћелије у деоби.
- **Слабо диферентован** – карциноми имају недиферентоване ћелије са плеоморфним, хиперхроматичним једрима и одсутним везама између ћелија.

### 4.3. Клинички преглед и биопсија тумора

#### 4.3.1. Клинички преглед

Клинички преглед има велики значај у процени локализације и проширености карцинома на слузници ларинкса. Клинички преглед је примарна метода прегледа и представља основу за даље, допунско испитивање (44). *Инспекцијом* се констатује покретљивост ларинкса, присуство тумора, фистуле, боја коже изнад ларинкса, кахексија, отежано дисање. *Палпацијом* се утврђује покретљивост у односу на околину, евентуалну захваћеност преепиглотисне ложе и очуваност хрскавица.

*Индиректна ларингоскопија* утврђује локализацију и макроскопски изглед тумора. Овом методом неопходно је добро проценити све структуре ларинкса а поготову ларингеалну страну епиглотиса и предњу комисуру. У индиректној ларингоскопији с обзиром на слику добијену са огледала, отежано се утврђује присуство тумора у *Morgagni-jevom ventriculus*-у и субглотису (45). Понекад околни едем смањује дисајни простор на минимум и на тумор се може само посумњати (46). *Ендоскопска метода* прегледа даје поуздану слику промена на слузници. Она омогућава добру процену проширености тумора на гласницама, вентрикуларним наборима, епиглотису (47). Ограничења постоје и то код већих вегетантних тумора који онемогућавају дисталну визуализацију и каудалну екстензију тумора (48). Измењени односи због едема околине, величине и изгледа тумора као и субјективност оператера су фактори који доприносе погрешној процени локализације и проширености приликом ларингомикроскопског прегледа, као и немогућност процене субмукозних структура овим прегледом (49).

#### 4.3.2. Биопсија

Биопсија тумора ларинкса изводи се приликом ендоскопског прегледа (50). Она се одликује неким специфичностима. Биопсија ларинкса представља хируршки захват и изводи се по свим хируршким принципима (51). Биопсијом се поставља дефинитивна дијагноза и без патохистолошке дијагнозе не предузима се лечење (52). Узимање исечка са правог места и контрола границе тумора најважнији су приликом биопсије. Она се врши у ларингомикроскопији када је пацијент у општој анестезији. Ткиво тумора се узима са његове ивице, из дубине, избегавајући некротичне и инфициране делове.

Даље у дијагностичком поступку анализирају се организација ћелија као и однос тумора према околини (53).

Код мањег тумора, који је јасно ограничен, довољна је једна биопсија, док се код инфилтративног тумора, нејасно ограниченог у односу на околину, неопходно узети узорак са неколико места. Терапију треба почети недељу дана након биопсије (54). Микроскопска проширеност карцинома готово увек превазилази његове видљиве ивице тако да је веома важно проверити границе хируршке ресекције (55).

#### **4.4. Хируршко лечење карцинома ларинкса**

Хируршко лечење карцинома ларинкса подразумева радикално уклањање болести било делимичном ресекцијом која подразумева очување његових функција или уклањање целог органа. Петогодишње преживљавање једини је показатељ успешности хируршког лечења (56).

Са хируршког аспекта постоји неколико класификација терапије:

- **Конзервацијска**
- **Реконструкцијска**
- **Радикална**
- **Палијативна**

*Конзервацијска* хирургија штеди хрскавице и чува функције ларинкса у потпуности. Индикације за ову врсту хирургије су: карциноми гласнице који нису већи од 6 мм, док предња комисура, *ventriculus*, субглотис и *processus vocalis* не смеју бити захваћени (57).

*Реконструкцијска* хирургија подразумева ресекцију мањег или већег дела ларинкса са његовом реконструкцијом од преосталих делова (58).

*Радикална* хирургија одстрањује цео ларинкс и околне структуре и не чува његове функције. Индикације за ову врсту хирургије су широке и карактеришу се доживотном трахеостомом (59).

*Палијативна* хирургија обезбеђује виталне функције дисања и исхране, сузбијање бола и заустављање крварења (60).

#### **4.5. МР технике имицинга врата и ларинкса**

МР врата се ради коршћењем површинске завојнице (*surface coil*). Без ове завојнице преглед не треба радити (61). Пре сваког прегледа пацијенту је неопходно дати правилне инструкције од стране техничара или радиолога који надгледа преглед како би пацијент сарађивао приликом прегледа, а све у циљу редуковања нежељених артефаката који могу настати као последица гутања и дисања. Пацијент током прегледа дише нормално и лежи мирно у апарату (62). Пацијенти треба да дишу абдоминално и што мање да гутају током прегледа како би се смањила могућност појаве артефаката. Врат не би смео да буде у хиперекстензији, јер такав положај онемогућава гутање (63).

Ларинкс се прегледа у три равни, короналној, аксијалној и сагиталној. Препоручује се да снимање почне T1w короналним скаутом (*localiser*) да би се идентификовао *ventriculus laryngis* или ниво C4-5 или C5-6 вратних пршљенова (64). Аксијални пресеци се праве паралелно са правим гласницама (65). МР пресеци не би требало да буду већи од 5 мм, а препоручује се да буду 4 мм или мањи. Размак између пресека би требао да буде око 1 мм. Поље видљивости (*Field of View – FOV*) је негде око 16-18 цм за T1w секвенцу а око 18-20 цм за T2 секвенцу. Већи FOV за T2w секвенцу омогућава бољу однос сигнала и шума (*signal to noise ratio – SNR*). Величина пиксела би требала да буде мања од 1x1 мм (идеално би било 0.5 мм), док би матрикс требао да буде 256x256 или 512x512 (66). У нашој студији користили смо стандардни протокол који обухвата T1w и T2w секвенце у короналној, T1w, T2w и T2wFS у аксијалној и T2w у сагиталној равни, динамску студију са интравенским контрастним средством на бази гадолинијума у короналној и аксијалној равни. Коришћене су TSE (*Turbo Spin Echo*) секвенце у T1w аксијалној равни, T2w аксијалној, короналној и сагиталној равни и у T2w FS (*fat saturation – секвенца са супресијом масти*) секвенци.

Укупан број пресека за све секвенце је 25, дебљина пресека је 4 мм, поље видљивости (*FOV – field of view*) је 240 мм, а коришћен је матрикс 256x256.

Коришћење напредних МР техника као што је дифузиони имиџинг (*Diffusion Wighted Imaging - DWI*), повећавамо дијагностичку тачност у процени промене коју испитујемо и њеног односа са околним структурама. Дифузиона МР је јединствена метода која пружа информације о целуларности ткива, као и о интегритету ћелијских мембрана. Дифузиона МР се рутински спроводи применом тридирекционих дифузионих градијената, којима се одређује дифузија дуж сваког од три правца (*x, y, z* оса). Коначна дифузиона слика представља средњу вредност дифузије за сва три правца. На основу нарушености кретања молекула воде у екстрацелуларном простору можемо јасно да кажемо да ли се ради о присуству туморске инфилтрације у појединим ткивима (67). У нашем истраживању, за дифузионе секвенце (*DWI*) коришћена је *T2w Spin Echo* секвенца са коефицијентом *b0, b400* и *b800*, у аксијалној равни.

#### **4.6. Физиолошке варијације код ларингеланог имиџинга**

##### **4.6.1. Осификација хрскавица**

Изглед хрскавица на имиџингу врата и ларинкса може значајно да варира почев од степена осификација хрскавица па све до присуства масне коштане сржи у осификованом медуларном простору. Код деце и адолесцената, само је хиоидна кост осификована. Пре 18 године код мушкараца и 23 године код жена, ларингеални скелет у целини чине хијалине хрскавице. Само епиглотис, вокални наставак и аритеноиди састоје се од жуте фиброзне хрскавице која не подлеже процесу осификације.

Осификација почиње на почетку треће деценије живота. Ово спада по ендотрахеални тип осификације (68). Веома је тешко дефинисати тачну шему осификације јер постоје бројни варијетети (69). Уопштено говорећи, тиреоидна хрскавица показује највећи варијетет осификације насупрот крикоидне и аритеноидне хрскавице. На МР томограмима, кортекс осификоване хрскавице има низак интензитет сигнала у свим секвенцама, док масна коштана срж има у свим секвенцама висок интензитет сигнала, изузев у *T2wFS* секвенци (секвенца са гашењем интензитета сигнала масти), где је хрскавица у целини ниског интензитета сигнала (70). У нашој



студији, код свих пацијената, обзиром на животну доб ( $62 \pm 5$  година), хрскавице су у целини осификоване.

#### **4.6.2. Варијације васкуларних и коштаних структура**

Тортуозна заједничка каротидна артерија као и унутрашња каротидна артерија могу да имитирају субмукозну пусирајућу туморску масу приликом ларингофарингоскопског прегледа. У том случају МР прегледом са високом дијагностичком тачношћу и пре и након примене контрастног средства правимо јасну разлику код оваквих случајева. Остеофити кичмених пршљенова, када су изразито велики код прогресивних дегенеретивних промена, клиничким ендоскопским прегледом могу побудити сумњу на проширеност туморске масе задњег зида фаринкса, која се готово увек отклања на МР прегледу (71).

#### **4.7. Значај магнетне резонанце у преоперативној евалуацији**

Као што је претходно поменуто, МР имиџинг и ендоскопски преглед представљају комплементарне методе у процени локализације и локалне проширености тумора. Преоперативно стажирање дефинише начин терапије и пружа неопходне информације и хирургу и пацијенту да ли је могуће пре свега урадити презервацијску операцију, како би се сачувала могућност говора, глас.

Информације које пружа МР преглед укључују:

- **Локализацију тумора у односу на спратове ларинкса**
- **Процену инфилтрације параглотишног и преепиглотишног простора**
- **Процену инфилтрације хрскавица**
- **Процену инфилтрације околних параларингеалних структура**
- **Процену инфилтрације лимфних нодуса**

#### **4.7.1. Локализација тумора у односу на спратове ларинкса**

Информација о локализацији тумора на ларингеалним спратовима значи одредити да ли се тумор налази у супраглотису, глотису или субглотису и сходно томе прво треба одредити ниво лажних и правих гласница, предње и задње комисуре. Ово су мукозне структуре и ендоскопијом се лако проналазе. Међутим већи тумори онемогућавају јасну ендоскопску визуализацију предње комисуре и каудалну екстензију тумора у субглотис. Иако инфилтрација и предње комисуре и субглотиса не мења стадијум тумора она итекако утиче на избор хируршког захвата (72).

У нашој студији МР на основу налаза на магнетној резонанци, екстензија тумора у субглотис била је присутна код 29% док је патохистолошким прегледом након операције, екстензија у субглотис била присутна 38% пацијената, што се није показало статистички значајно. Присуство тумора у предњој комисури било је присутно код 48% пацијената и на МР и на патохистолошком прегледу након операције, што такође није показало статистичку значајност. *Zbären et al* показали су да је дијагностичка тачност МР у процени инфилтрације предње комисуре 83% а у процени инфилтрације субглотиса 89% (73, 74). Обзиром да у нивоу предње комисуре недостаје унутрашњи перихондријум и да је у том нивоу слузница веома танка (1 мм), присуство инфилтрације предње комисуре вероватно указује да је дошло до мање инфилтрације хрскавице што индикује тоталну ларингектомију. Такође, каудална пропација тумора у субглотис за више од 10 мм, такође представља јасну индикацију са тоталну ларингектомију (75).

#### **4.7.2. Процена инфилтрације параглотисног и преепиглотисног простора**

Субмукозна инфилтрација преепиглотисног и параглотисног простора такође се тешко процењује клинички и ендоскопски. Познавање анатомије ових простора омогућава радиологу да предвиди субмукозне начине ширења тумора. Понекада туморска маса може да инфилтрира базу језика и хиоидну кост, али је инфилтрација ових структура ретка. Инфилтрација ових структура са или без инфилтрација хрскавица повећава стадијум тумора на Т3 и зато је веома важно да се добро процене ови просторе (треба да се избегава инфинитив). У досада објављеним истраживањима

сензитивност магнетне резонанце у процени инфилтрације параглотисног простора износи 93-95% док је специфичност нижа (50-76%), (76). Инфилтрација параглотисног простора у нашој студији била је присутна код 71% пацијента на МР прегледу, док је на патохистолошком прегледу она била присутна код 47% пацијента, што представља статистички значајну разлику. Разлог овоме је што МР прегледом није могуће јасно да се диференцира разлика између туморске промене и инфламације која је присутна око тумора и која у значајној мери повећава туморски волумен. Из овога проистиче ниска сензитивност МР, која износи 67%, док је специфичност 69% што је у границама као и у досада објављеним истраживањима (77).

У процени инфилтрације преепиглотисног простора неколико студија је приказало сензитивност 100%, док је специфичност била 85%. У нашој студији инфилтрација преепиглотисног простора била је присутна код 33% пацијента на МР прегледу док је патохистолошким прегледом потврђено присуство инфилтрације 29% пацијената, што се није показало као статистички значајано. Из овога проистиче да је сензитивност износила 91% што је ниже него у досада објављеним студијама, док је специфичност била виша и износила је 96% (78).

У нашој студији тумори су били локализовани на слузници што је допринело томе да перитуморска инфламација субмукозно није настала као секвела након биопсије, тако да субмукозни едем око тумора последица присуства туморске масе.

#### **4.7.3. Процена инфилтрације хрскавица**

Инфилтрација хрскавица планоцелуларним карциномом мења стадијум болести, прогнозу и у већини центара, начин терапије. Велики број аутора верује да зрачна терапија нема повољан ефекат на редукцију тумора и да као последица исте настаје перихондритис и хондронекроза. Инфилтрација ториодне, крикиоидне и обе аритеноидне хрскавице искључује могућност било какве парцијалне хирургије и представља индикацију за тоталну ларингектомију. Инфилтрација хрскавица без пропагације тумора ван спољашњег кортекса не мења стадијум болести, док екстраларингеално ширење тумора повећава локални стадијум на Т4 (79).

У до сада објављеним истраживањима сензитивност МР у детекцији инфилтрације хрскавица је висока и износи 89-94% док је специфичност нижа, 74-88% (80). Како су хрскавице осификоване код сивих наших пацијената, оне су због присуства масне коштане сржи високог интензитета сигнала у T2w и T1w секвенци, тако да присуство тумора унутар хрскавице има низак интензитет сигнала у овим секвенцама. Поједини аутори сматрају да инфламација око тумора има виши интензитет сигнала од самог тумора у T2w секвенци и T1w секвенци након примене контраста. *Becker M. Et al.* предложили су нове критеријуме којима разликујемо волумен тумора од околне перитуморске инфламације. Према овим критеријумима виши интензитет сигнала око тумора у T2w и T1w секвенци након примене контраста означава перитуморску инфламацију док сигнал идентичан тумору указује на инфилтрацију. Инфламација око тумора је најчешћа у тироидној хрскавици (специфичност 56%), док је у крикоидној и аритеноидним хрскавицама специфичност виша и износи 87% односно 95%. (81).

У нашем истраживању, инфилтрација хрскавица била је присутна код 21% пацијента на МР а поврђена је 15% пацијента патохистолошким прегледом, што такође није показало статистички значајну разлику. Код два пацијента инфилтрација хрскавица виђена је само у унутрашњем кортексу што не мења стадијум болести.

#### **4.7.4. Процена инфилтрације лимфних нодуса**

Присуство тумора у лимфним нодусима је важан прогностички фактор јер повећава ризик од појаве удаљених метастаза. Величина лимфног нодуса, његов облик, измењен интензитета сигнала који одговара некрози, као и екстракапсуларна пропација тумора вам нодуса, најважнији су критеријуми за процену инфилтрације МР (82). У студији коју су спровели *Van del Breckel et al.* показано је да попречни пречник лимфног чвора од 7 мм за регију II и 6 мм за све остале регионе је од значаја и треба да се престава као лимфаденопатија у извештају (82). МР није поуздана метода у откривању микрометастаза у лимфним нодусима. Показано је да се код 25% пацијената који имају клинички непалпабилне и мале нодусе (< 10 мм), а присутан тумор ларинкса, јављају микрометастазе. Садашњи критеријуми за процену метастастки измењених лимфних нодуса су искључиво присуство некрозе и екстракапсуларне

пропагације као и величине нодуса преко 30 мм. Удаљене метастазе јављају се код 7% пацијената са N0 стадијумом болести и у око 50% када је инфилтрисано најмање три лимфна нодуса (83).

У нашој студији код свих пацијената МР прегледом дијагностикована лимфаденопатија у регијама II-IV југуларног ланца. Код 6 пацијената, лимфни нодуси су били већи од 20 мм у попречном пречнику са присуством измењеног интензитета МР сигнала у нодусу који одговара некрози као последици инфилтрације, која је потврђена код свих патохистолошким прегледом након операције. Код 21% пацијента, патохистолошким прегледом су потврђене микрометастазе у лимфним нодусима који су изгледали уредно на МР прегледу.

# Закључак

---

Компарирајући налаз ендоскопског прегледа, МР прегледа и компарације са патохистолошким налазом након операције, показано је да је свеукупна дијагностичка тачност МР у преопартивном стажирању 77%.

МР има високу дијагностичку тачност у процени туморске пропагације у предњу комисуру као и екстензију у субглотис. Важност овакве процене МР прегледом огледа се у томе да у неким случајевима ендоскопски преглед не може са сигурношћу показати да ли постоји екстензија тумора у ове структуре.

У процени инфилтрације преепиглотисног простора и хрскавица МР је показала високу дијагностичку тачност у процени инфилтрације, док је због немогућности разликовања перитуморске инфламције од самог тумора у највећем броју случајева прецелина величину туморске масе и одредила већи стадијум у случају процене инфилтрације параглотисног простора.

У процени инфилтрације лимфних нодуса, МР није показала поузданост јер су до сада утврђени МР критеријуму за процену инфилтрације били присутни код малог броја пацијената.

На основу овог истраживања, покзано је да је МР незаобилазна дијагностичка метода у прецени туморске проширености на поједине мукозне и субмукозне структуре, и стога представља незобилазан део дијагностичког преопертивног протокола у стажирању карцинома ларинкса.

# Референце

---



1. Esteve J, Kricger A, Ferlay J, Parkin NM, editors. In: Facts and figures of cancer in the European Community. International Agency for Research on Cancer Commission of the European Communities. Lyon: World Health Organization; 1993.
2. Department of Health Guidance Document HSC 2000/13 Referral guidelines for suspected cancer. London: DoH; 2000.
3. American Joint Committee on Cancer. edn. In: Cancer staging handbook; 6th New York: Springer; 2002.
4. Urba SG, Wolf GT, Bradford CA, et al. Neoadjuvant therapy for organ preservation in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000;110: 2074-80.
5. Magnano M, Bongioannini G, Cirillo S, et al. Virtual endoscopy of laryngeal carcinoma: is it useful? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 776-82.
6. Erkan M, Tolu I, Aslan T, Guney E. Ultrasonography in laryngeal cancers. *J Laryngol Otol* 1993; 107: 65-68.
7. Arens C, Eistert B, Glanz H, Waas W. Endolaryngeal highfrequency ultrasound. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998; 255:250-55.
8. Gordin A, Daitzchman M, Doweck I. Fluorodeoxyglucosepositron emission tomography/computed tomography imaging in patients with carcinoma of the larynx: diagnostic accuracy and impact on clinical management. *Laryngoscope* 2006; 116: 273-78.
9. Freeman DE, Mancuso AA, Parsons JT, et al. Irradiation alone for supraglottic larynx carcinoma: can CT findings predict treatment results? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:485-90.
10. Lee WR, Mancuso AA, Saleh EM, et al. Can pre-treatment computed tomography findings predict local control in T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy alone? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 683-87.
11. Mukherji SK, O'Brien SM, Gerstle RJ, et al. Tumor volume: an independent predictor of outcome for laryngeal cancer. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 50-54.

12. Kallmes DF, Phillips CD. The normal anterior commissure of the glottis. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 1317-19.
13. Yousem DM, Hatabu H, Hurst RW, et al. Carotid invasion by head and neck masses: prediction with MR imaging. *Radiology* 1995; 195: 715-20.
14. Loevner LA, Yousem DM, Montone KT, et al. Can radiologists accurately predict pre-epiglottic space invasion with MR imaging? *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 1681-87.
15. Marakami R, Furusawa M, Baba Y, et al. Dynamic helical CT of T1 and T2 glottic carcinomas: predictive value for local control with radiation therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21: 1320-26.
16. Barbosa MM, Araujo Jr VJ, Boasquevisque E, et al. Anterior vocal commissure invasion in laryngeal carcinoma diagnosis. *Laryngoscope* 2005; 115: 724-30.
17. Theony HC, Delaere PR, Hermans R. Correlation of local outcome after partial laryngectomy with cartilage abnormalities on CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 674-78.
18. Zbären P, Becker M, Lang H. Pretherapeutic staging of hypopharyngeal carcinoma. Clinical findings. Computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathological evaluation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 908-13.
19. Becker M, Zbären P, Laeng H, Stoupis C, Porcellini B, Vock P. Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: comparison of MR imaging with CT with histopathologic correlation. *Radiology* 1995; 194: 661-69.
20. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K, et al. Superimposed dualisotope SPECT using <sup>99m</sup>Tc-hydroxymethylene diphosphonate and <sup>201</sup>Tl-chloride to assess cartilage invasion in laryngopharyngeal cancer. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 527-32.
21. Carter RL, Tanner NS. Local invasion by laryngeal carcinoma- the importance of focal (metaplastic) ossification with laryngeal cartilage. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1979; 4: 283-90.

22. Wilson JA, editor. Effective head and neck cancer management. Consensus document. 2nd ed. British Association of Otorhinolaryngologists. London: Head and Neck Surgeons; 2000.
23. Ljumanovic R, Langendijk JA, Hoekstra OS, Leemans CR, Castelijns JA. Distant metastases in head and neck carcinoma: identification of prognostic groups with MR imaging. *Eur J Radiol* 2006; 60: 58-66.
24. Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH, eds. (2002) TNM atlas: illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumors. 6th ed. Berlin, Germany: Springer
25. Becker M. Larynx and hypopharynx. *Radiol Clin N Am* 1998;36(5):891–9205.
26. Hermans R. Staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: value of imaging studies. *Eur Radiol* 2006;16:2386–400.
27. Yousem DM, Tufano RP. Laryngeal imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2004;14(4):611–24.
28. Mancuso AA. Evaluation and staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer by Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. In: Silver CE, editor. *Laryngeal cancer*. New York: Thieme; 1991. 46–94.
29. Becker M. Larynx and hypopharynx. In: Valvassori G, Mafee M, editors. *Imaging of the head and neck*. New York, Stuttgart: Thieme; 2004 731–77.
30. Benchaou M, Lehmann W, Slosman DO, et al. The role of FDG-PET in the preoperative assessment of N-staging in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996;116:332–35.
31. Schoder H, Yeung HWD, Gonen M, Kraus D, Larson SM. Head and neck cancer: clinical usefulness and accuracy of PET CT Image fusion. *Radiology* 2004;231:65–72.

32. Connell CA, Corry J, Milner AD, et al. Clinical impact of, and prognostic stratification by, F-18 FDG PET/CT in head and neck mucosal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007;29(11):986–95.
33. Greven KM, Williams III DW, Keyes Jr JW, et al. Distinguishing tumor recurrence from irradiation sequelae with positron emission tomography in patients treated for larynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:841.
34. Loevner LA, Yousem DM, Montone KT, et al. MR of preepiglottic fat invasion. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169(6):1681–87.
35. Becker M. Diagnose und Stadieneinteilung von Larynxtumoren mittels CT und MRT. *Der Radiologe* 1998;38:93–100.
36. Becker M. Malignant lesions of the larynx and hypopharynx. In: Hermans R, Baert AL, Sartor K, editors. *Imaging of the larynx, diagnostic imaging series*. Berlin/Heidelbaerg/New York: Springer; 2002. p. 57–84.
37. Million RR. The myth regarding bone or cartilage involvement by cancer and the likelihood of cure by radiotherapy. *Head Neck* 1989;11:30–40.
38. Castelijns JA, Becker M, Hermans R. The impact of cartilage invasion on treatment and prognosis of laryngeal cancer. *Eur Radiol* 1996;6:156–69.
39. Curtin HD. The importance of imaging demonstration of neoplastic invasion of laryngeal cartilage. *Radiology* 1995;194:643–44.
40. Castelijns JA, Gerritsen GJ, Kaiser MC, et al. Invasion of laryngeal cartilage by cancer: comparison of CT and MR imaging. *Radiology* 1988;167:199–206.
41. Tart RP, Mukherji SK, Lee WR, et al. Value of laryngeal cartilage sclerosis as a predictor of outcome in patients with stage T3 glottic cancer treated with radiation therapy. *Radiology* 1994;192:567–70.

42. Mukherji SK, Mancuso AA, Mendenhall WM, et al. Can pretreatment CT predict local control of T2 glottic carcinomas treated with radiation therapy alone? *AJNR* 1995;16:655.
43. Castelijns JA, van den Brekel MWM, Tobi H, et al. Laryngeal carcinoma after radiation therapy: correlation of abnormal MR imaging signal patterns in laryngeal cartilage with the risk of recurrence. *Radiology* 1996;198:151–55.
44. Ljumanovic R, Langendijk JA, Schenk B, et al. Supraglottic carcinoma treated with curative radiation therapy: identification of prognostic groups with MR imaging. *Radiology* 2004;232(2):440–48.
45. Lee WR, Mancuso AA, Saleh EM, et al. Can pretreatment computed tomography findings predict local control in T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy alone? *Int J Radiat Oncol Biol Physiol* 1993;25:683–97.
46. Ljumanovic R, Langendijk JA, van Watteringen M, et al. MR imaging predictors of local control of glottic squamous cell carcinoma treated with radiation alone. *Radiology* 2007.
47. Sulfaro S, Barzan L, Querin F, et al. T-staging of the laryngohypopharyngeal carcinoma; a 7-year multidisciplinary experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:613–20.
48. Becker M, Moulin G, Kurt AM, et al. Atypical squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx: radiologic features and pathologic correlation. *Eur Radiol* 1998;8:1541–51.
49. Becker M, Moulin G, Kurt AM, et al. Non-squamous cell neoplasms of the larynx: radiologic–pathologic correlation. *Radiographics* 1998;18(5):1189–209 [IF = 2.344].

50. Mancuso AA, Hanafee WN. Elusive head and neck carcinomas beneath intact mucosa. *Laryngoscope* 1983;93:133–9.
51. Ferlito A, Nicolai P, Montaguti A, et al. Condrosarcoma of the larynx: review of the literature and report of three cases. *Am J Otolaryngol* 1984;5:350–9.
52. Stiglbauer R, Steurer M, Schimmerl S, et al. MRI of cartilaginous tumors of the larynx. *Clin Radiol* 1992;46:23–7.
53. Maroldi R, Battaglia G, Nicolai P, et al. CT appearance of the larynx after conservative and radical surgery for carcinomas. *Eur Radiol* 1997;7:418–31.
54. Becker M, Schroth G, Zbären P, et al. Long-term changes induced by high-dose irradiation of the head and neck region: imaging findings. *Radiographics* 1997;17:5–26.
55. Mukherji SK, Mancuso AA, Kotzur IM, et al. Radiologic appearance of the irradiated larynx. Part 1. Expected changes. *Radiology* 1994;193:141–8.
56. Mukherji SK, Mancuso AA, Kotzur IM, et al. Radiologic appearance of the irradiated larynx. Part 2. Primary site response. *Radiology* 1994;193:149–54.
57. Moon WK, Han MH, Chang KH, et al. Laryngeal tuberculosis: CT findings. *AJR* 1996;166:445–9.
58. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* 2003;45:169–184

59. Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Cauteren M. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med* 2004; 22:275–282
60. Koh DM, Scurr E, Collins DJ, et al. Colorectal hepatic metastases: quantitative measurements using single-shot echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2006; 16:1898–1905
61. Casselman JW, Lemahieu SF, Peene P, et al. Polychondritis affecting the laryngeal cartilages: CT findings. *AJR* 1988;150:355–6.
62. Becker M, Zbären P, Hermans R, et al. Necrotizing fasciitis of the head and neck: role of CT in diagnosis and management. *Radiology* 1997;202:471–76.
63. Schaefer SD. The use of CT scanning in the management of the acutely injured larynx. *Otolaryngol Clin N Am* 1991;24:31–36.
64. Meglin AJ, Biedlingmaier JF, Mirvis SE. Three-dimensional computed tomography in the evaluation of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101:202–07.
65. Gallo A, Mocetti P, De Vincentiis M, et al. Neoplastic infiltration of laryngeal cartilages: histocytochemical study. *Laryngoscope* 1992;102(8):891–895.
66. Gregor RT, Hammond K. Framework invasion by laryngeal carcinoma. *Am J Surg* 1987; 154(4):452–458.
67. Michaels L, Gregor RT. Examination of the larynx in the histopathology laboratory. *J Clin Pathol* 1980;33(8):705–710.

68. Agresti A. Models for matched pairs. In: Agresti A, ed. *Categorical data analysis*. Hoboken, NJ: Wiley, 1990;347–350.
69. Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, Dalley RW, Caudry DJ, McNeil BJ. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases *Radiology* 1998;207(1):123–130.
70. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143(1):29–36.
71. Metz CE. ROC methodology in radiologic imaging. *Invest Radiol* 1986;21(9):720–733.
72. Metz CE. Some practical issues of experimental design and data analysis in radiological ROC studies. *Invest Radiol* 1989;24(3):234–245.
73. Atula T, Markkola A, Leivo I, Ma'kitie A. Cartilage invasion of laryngeal cancer detected by magnetic resonance imaging. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258(6):272–275.
74. Banko B, Djukic V, Milovanovic J, Kovac JD, Artiko V, Maksimovic R. Diagnostic significance of magnetic resonance imaging in preoperative evaluation of patients with laryngeal tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(11):1617-23
75. Banko B, Djukic V, Milovanovic J, Kovac J, Novakovic Z, Maksimovic R. MRI in evaluation of neoplastic invasion into preepiglottic and paraglottic space. *Auris Nasus Larynx*. 2014 Mar 10 doi: 10.1016/j.anl.2014.02.008.
76. Shah GV, Fischbein NJ, Patel R, Mukherji SK. Newer MR imaging techniques for head and neck. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2003;11:449–69.



77. Weissleder R, Elizondo G, Josephson L et al Experimental lymph node metastases: enhanced detection with MR lymphography. *Radiology* 1989;171:835–839
78. Friedman M, Roberts N, Kirshenbaum G, Colombo J Nodal size of metastatic squamous cell carcinoma of the neck. *Laryngoscope* 1993;103:854–856
79. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, van der Waal I, Snow GB Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma. *Cancer* 1993 71:452–456
80. Becker M, Burkhardt K, Dulguerov P, Alla A (2008) Imaging of larynx and hypopharynx. *Eur J Radiol* 66:460–479
81. Myers JN, Greenberg JS, MoV, Roberts D. Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer* 2001;92:3030–36.
82. Nix PA, Coatesworth AP. Carotid artery invasion by squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the predictive value of CT imaging. *Int J Clin Pract* 2003;57:628–30.
83. Zaragoza L, Sendra F, Solano J, Garrido V, Martinez-Morillo M. Ultrasonography is more effective than computed tomography in excluding invasion of the carotid wall by cervical lymphadenopathies. *Eur J Radiol* 1993;17:191–4.

