

Ocena wyników chirurgicznego leczenia chorych w wieku poniżej 45 roku życia operowanych z powodu raka krtani z przerzutami do węzłów chłonnych szyi

Assessment of the effects of surgical treatment in patients under 45 operated for laryngeal cancer with lymph node metastases

JERZY TOMIK

Katedra i Klinika Otolaryngologii CMUJ w Krakowie

Wprowadzenie. W ostatnich latach coraz częściej obserwujemy wzrost zachorowań na nowotwory głowy i szyi u osób poniżej 45 roku życia, a więc u tzw. „młodych dorosłych”.

Cel pracy. Ocena wyników chirurgicznego leczenia chorych na raka krtani u pacjentów w wieku poniżej 45 roku życia.

Materiał i metody. Analizie poddano grupę 140 chorych leczonych operacyjnie w Klinice Otolaryngologii CMUJ w Krakowie z powodu raka krtani w latach 1950-1998. We wszystkich przypadkach wykonano całkowite lub częściowe usunięcie krtani wraz z jedno lub obustronną operacją na układzie chłonnym szyi. Wyniki leczenia określane były na podstawie 5-letniego przeżycia chorych po operacji. W ocenie brane były pod uwagę lokalizacja guza w krtani, zaawansowanie miejscowe i regionalne nowotworu, obecność przerzutów w węzłach chłonnych, tzw. „przerzutu ukrytego”, przerzutu w węzle przedkrtaniowym oraz regionów szyi objętych przerzutami i następnym leczeniem napromienianiem po zabiegu operacyjnym.

Wyniki. Przeżycie 5-letnie stwierdzono w odniesieniu do 90 (64,3%) ze 140 chorych. Obecność przerzutów w węzłach chłonnych stwierdzono u 50 (35,7%) osób. U 5 (17,6%) pacjentów z przerzutami oraz u 49 (76,6%) chorych bez przerzutów występowało zaawansowanie narządowe choroby w stopniu T3 lub T4. Przerzuty do węzła przedkrtaniowego stwierdzono u 4 (2,9%) chorych, żaden z nich nie miał przeżycia 5-letniego. U 7 chorych stwierdzono obecność przerzutu „ukrytego”. Napromieniania pooperacyjnego wymagało 56 chorych.

Wnioski. Rak krtani u chorych poniżej 45 r. wydaje się przebiegać bardziej agresywnie i rokować gorzej niż w całej grupie wiekowej chorych na raka krtani.

Słowa kluczowe: „młodzi dorośli”, przerzuty, przerzut „ukryty”, laryngektomia, węzły chłonne, napromienienie

Introduction. In recent years a growing number of head and neck cancers has been observed in patients under 45, i.e. in the “junior adults” group.

Aim. Assess results of the treatment of patients under 45, operated for cancer of the larynx.

Material and methods. A group of 140 patients who underwent surgery for laryngeal carcinoma at the Otolaryngology Clinic in Krakow in 1950-1998 was analysed. In all cases, partial or total laryngectomy with unilateral or bilateral neck dissection was performed. Treatment results were determined in terms of 5-year survival of the patient after the surgery. The results were analysed with reference to: tumour location within the larynx, local and regional advancement, the incidence of “occult metastases”, the presence of metastases in the pre-laryngeal nodes, the regions of the neck affected by metastases and supplementary irradiation treatment.

Results. A survival period of 5 years was recorded for 90 (64.3%) subjects. Metastases to the lymph nodes were observed in 50 (35.7%) patients. T3 or T4 degree of organic disease progression was observed in 5 (17.6%) metastatic and 49 (76.6%) non-metastatic patients. Metastases to the pre-laryngeal lymph nodes were noted in 4 (2.9%) of 140 patients and none of them survived longer than 5 years. Occult metastases were found in 7 patients. Post-operative irradiation was required for 56 patients.

Conclusions. The cancer of the larynx in junior adults seems to be more aggressive and have poorer prognosis than in the total population of larynx cancer patients.

Key words: “junior adults”, metastases, “occult metastases”, laryngectomy, lymph noduli, irradiation

Nadesłano: 28.01.2005
Oddano do druku: 22.02.2006

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Jerzy Tomik
Klinika Otolaryngologii CMUJ w Krakowie,
31-531 Kraków, ul. Śniadeckich 2
tel. (0-12) 424 79 00, fax (0-12) 12 424 79 25; e-mail: jtomik@poczta.fm

Nowotwory złośliwe głowy i szyi coraz częściej spotykane są u osób młodych. W ostatnich latach szczególnie obserwujemy wzrost zachorowań na raka krtani u osób poniżej 45 roku, więc u tzw. „młodych dorosłych”. Stanowią one od 0,24% do 9% wszystkich przypadków [1, 2]. Wzrost ten związany jest z nadużywaniem alkoholu, nadmiernym paleniem tytoniu, a także wpływem

czynników środowiskowych oraz zaburzeń immunologicznych i genetycznych [3]. Spośród dotychczas przeprowadzonych badań Lipkin i wsp. [4] zwracają uwagę na uraz jako czynnik etiologiczny powodujący zwiększone ryzyko występowania w tej grupie chorych zarówno raka jamy ustnej, gardła, jak i krtani. Natomiast badania Wyndera i wsp. [5] oraz Maiera i wsp. [6], wykazały wzrost zachorowania na te nowotwory u osób narażonych na działanie pyłu drzewnego, związków organicznych, cementu i związków węglowych.

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań w grupie 18 [7] i 13 [8, 9] chorych na raka krtani poniżej 45 roku życia stwierdzono, że stanowi on ok. 2% całej populacji chorych na raka krtani, częstość występowania u kobiet jest zdecydowanie większa, brak jest istotnej różnicy w pierwotnej lokalizacji guza w krtani, częściej występują guzy o mniejszym zaawansowaniu, a występowanie przerzutów do węzłów chłonnych szyi jest tak częste jak w grupie pozostałych chorych. Inne badania wskazują, że przebieg nowotworów złośliwych głowy i szyi u osób młodych jest bardziej agresywny, a rokowanie gorsze niż w pozostałej grupie chorych.

Ze względu na dość znaczne rozbieżności przedstawione w literaturze dotyczące wyników leczenia chorych na raka krtani poniżej 45 roku życia. Przedstawiam własne wyniki badań oparte na kilkudziesięcioletniej obserwacji tej grupy chorych.

Cele pracy obejmują ocenę wyników chirurgicznego leczenia chorych poniżej 45 roku życia, u których stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych szyi; ustalenie znaczenia rokowniczego wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych szyi u tych chorych; sprecyzowanie związku pierwotnego umiejscowienia nowotworu w krtani z występowaniem tzw. „przerzutu ukrytego”; przedstawienie regionów szyi, w których najczęściej występują przerzuty w węzłach chłonnych w raku krtani oraz ocenę wpływu pooperacyjnego napromieniania na skuteczność wyleczenia chorych z przerzutami do węzłów chłonnych.

PACJENCI I METODY

Badaniami objęto grupę 140 chorych poniżej 45 roku życia leczonych operacyjnie z powodu raka krtani w Klinice Otolaryngologii Collegium Medicum UJ w Krakowie w latach 1950–1998.

Materiał badawczy stanowiło 135 (96%) operowanych mężczyzn oraz 5 (4%) kobiet. Najmłodszy chory miał 18 lat.

U wszystkich badanych wykonano jednocześnie zabiegi usunięcia guza w krtani wraz z jedno lub obustronną operacją węzłową na szyi. Chorzy, u których nie usuwano w czasie operacji węzłów chłonnych (11

chorych po chordektomii), jak również leczenia napromienianiem przed zabiegiem operacyjnym zostali wyłączeni z oceny.

Do pooperacyjnego napromieniania (rtg lub Co60 terapię w dawce 4500–6000 R) kwalifikowano chorych, u których stwierdzano przerzuty do węzłów chłonnych lub brak dostatecznego marginesu zdrowych tkanek ocenianego histopatologicznie po zabiegu operacyjnym. Operacje były przeprowadzane wprawdzie przez różnych operatorów, ale zawsze według tej samej szkoły.

Materiał kliniczny obejmujący 140 operowanych został przygotowany na podstawie retrospektywnej oceny dokumentacji chorych (historii chorób, kartotek ambulatoryjnych oraz kontroli badań odległych). Materiał pooperacyjny był oceniany w Instytucie Patologii CMUJ w Krakowie. Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących wymiarów poszczególnych węzłów chłonnych szyi w badanym materiale, ocenę zaawansowania narządowego i regionalnego przedstawiono zgodnie z klasyfikacją TNM UICC z roku 1978.

Podział układu chłonnego szyi na sześć regionów, jak również nazewnictwo operacji węzłowych wzorowano na podziale proponowanym przez Amerykańską Akademię Otolaryngologii Chirurgii Głowy i Szyi z roku 1988.

Oceniając wyniki leczenia wzięto pod uwagę co najmniej 5-letnie przeżycie chorych od daty zabiegu operacyjnego, a przedstawiony materiał poddano analizie statystycznej, posługując się testem niezależności Chi-kwadrat. Do porównania różnic między grupami zastosowano test Log-rangowy. Za poziom znamienności statystycznej przyjęto $p < 0,05$. Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu pakietów statystycznych STATBAZ, SAS oraz BMDP.

WYNIKI

W zależności od stopnia klinicznego zaawansowania raka krtani, jak również od jego lokalizacji, wykonano następujące rodzaje operacji krtani i układu chłonnego szyi:

• <i>Laryngektomia totalis</i>	55 (39,3%)
• <i>Laryngektomia subtotalis</i>	35 (25%)
• <i>Laryngektomia horyzontalis</i>	32 (22,9%)
• <i>Hemilaryngektomia</i>	15 (10,7%)
• <i>Hemilaryngektomia + L. Totalis</i>	1 (0,7%)
• <i>L. horyzontalis + L. Totalis</i>	2 (1,4%)

Operacje wykonane na układzie chłonnym szyi:

- **Operacje jednostronne:** 36 chorych (25,7%), w tym operacja radykalna w 2 przypadkach (1,4%) oraz operacja radykalna zmodyfikowana w 34 przypadkach (24,3%);
- **Operacje obustronne:** 104 operowanych (74,3%) w tym:

- a. radykalna zmodyfikowana i radykalna zmodyfikowana – 66 przypadków (47,1%),
 b. radykalna i radykalna zmodyfikowana – 38 chorych (27,1%).

Na 140 chorych, u których wykonano operacje węzłowe na szyi, przerzuty raka krtani do węzłów chłonnych potwierdzone w badaniu histopatologicznym stwierdzono u 50 tj. 35,7%.

Wyniki leczenia oceniane były w 5-letniej obserwacji i dotyczyły zarówno grupy chorych z przerzutami węzłowymi, jak i chorych bez przerzutów.

Spośród wszystkich operowanych chorych, wyleczenie uzyskano u 19/50 chorych, co stanowi 38% chorych z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych, oraz 71/90 (62%) chorych bez przerzutów węzłowych (tab. I). Analiza statystyczna wykazała istnienie zależności pomiędzy wynikiem leczenia chorych a obecnością przerzutów w węzłach chłonnych ($p < 0,01$).

Tabela I. Zależność wyników leczenia od obecności przerzutów w węzłach chłonnych

	Liczba chorych (%)		
	obecność przerzutu	brak przerzutu	razem
Przeżycie 5-letnie	19 (38%)	71 (62%)	90 (100%)
Brak przeżycia 5-letniego	31 (62%)	19 (38%)	50 (100%)
Razem	50 (100%)	90 (100%)	140 (100%)
$p < 0,01$			

Niepowodzenie po leczeniu operacyjnym u tych chorych zostało określone jako zgon w następstwie nawrotu choroby nowotworowej (miejscowo lub regionalnie), przerzutów odległych lub innych przyczyn (choroby serca, płuc, nerek).

Wyniki leczenia chorych z uwzględnieniem zaawansowania narządowego (cecha T) oraz regionalnego (cecha N) przedstawiono w tabelach II i III. W stopniu zaawansowania narządowego T2 uzyskano wyleczenie u 12 chorych (54,5%) z przerzutami i u 24 chorych (92,3%) bez przerzutów, natomiast w stopniu T3 u 2 chorych (11,1%) z przerzutami i 36 chorych (75%) bez przerzutów. W stopniu T4 wyleczono 3 chorych (30%) z przerzutami i 13 chorych (81,3%) bez przerzutów.

Tabela II. Zależność wyników leczenia od zaawansowania narządowego

Cecha T	Grupa chorych	Liczba chorych (%)		
		przeżycie 5-letnie	brak przeżycia 5-letniego	razem
T2	z przerzutami	12 (54,5%)	10 (45,5%)	22
	bez przerzutów	24 (92,3%)	2 (7,7%)	26
T3	z przerzutami	2 (11,1%)	16 (88,9%)	18
	bez przerzutów	36 (75%)	12 (25%)	48
T4	z przerzutami	3 (30%)	7 (60%)	10
	bez przerzutów	13 (75%)	3 (25%)	16

Tabela III. Zależność wyników leczenia od zaawansowania regionalnego

Cecha T	Grupa chorych	Liczba chorych (%)		
		przeżycie 5-letnie	brak przeżycia 5-letniego	razem
N0	z przerzutami	2 (28,6%)	5 (71,4%)	7
	bez przerzutów	11 (84,6%)	2 (15,4%)	13
N1	z przerzutami	6 (46,6%)	7 (53,4%)	13
	bez przerzutów	33 (78,6%)	9 (21,4%)	42
N2	z przerzutami	12 (44,4%)	15 (55,6%)	27
	bez przerzutów	26 (74,3%)	9 (25,7%)	35
N3	z przerzutami	0	3	3
	bez przerzutów	0	0	0

W zaawansowaniu regionalnym stwierdzono, że w przypadkach, w których węzły chłonne określano jako N0 wyleczenie uzyskano u 2 chorych (28,6%) z przerzutami i u 11 chorych (84,6%) bez przerzutów. Przy N1 – wyleczenie uzyskano u 6 chorych (46,1%) z przerzutami i u 33 chorych (78,6%) bez przerzutów, przy N2 u 12 chorych (44,4%) z przerzutami i u 26 chorych (74,3%) bez przerzutów. Natomiast przy zaawansowaniu N3 nie uzyskano wyleczenia u żadnego chorego zarówno z obecnością, jak i brakiem przerzutów do węzłów chłonnych.

Wyniki leczenia chorych z przerzutem do węzła przedkrtaniowego wskazują, że żaden z 4 chorych nie przeżył 5-letniego okresu. Wśród przyczyn niepowodzeń we wszystkich przypadkach śmierć nastąpiła z powodu wznowy procesu nowotworowego w węzłach chłonnych (tab. IV).

Tabela IV. Zależność wyników leczenia od obecności przerzutu do węzła przedkrtaniowego (delfickiego)

Przerzuty do węzła przedkrtaniowego (delfickiego)	
4 chorych / 140	(2,9%)
Przeżycie 5-letnie	0 chorych

Oceniając badany materiał pod względem obecności tzw. „przerzutu ukrytego” (cecha N₀+) stwierdzono, iż występował on u 7 chorych (35%). Wyleczenie w przypadku przerzutu ukrytego dotyczyło 28,6% chorych, co w porównaniu z wynikami uzyskanymi w ogólnej grupie chorych na raka krtani jest wyraźnie mniejsze (tab. V).

Wyniki leczenia chorych z uwzględnieniem umiejscowienia węzłów chłonnych objętych przerzutem przedstawiono w odniesieniu do sześciu poziomów szyi.

Tabela V. Zależność wyników leczenia od obecności „przerzutu ukrytego”

Liczba chorych (%)	
N ₀ +	7 / 20 (35,0%)
Przeżycie 5-letnie	2 chorych
Brak przeżycia 5-letniego	5 chorych

W II poziomie szyi wyleczenie uzyskano u 55% chorych (11/20), w III poziomie u 50% chorych (7/14), w IV poziomie 25% chorych (1/4), w V poziomie 12,5% (1/8), a w VI nie uzyskano żadnych wyleczeń ($p < 0,05$) (tab. VI).

Tabela VI. Zależność wyników leczenia od lokalizacji przerzutów na szyi

	Liczba chorych (%)	
Poziom II } Poziom III }	11/20 7/14	11/34 (52,9%)
Poziom IV	1/4	$p < 0,05$
Poziom V	1/8	

Uzupełniająco napromienianie przeprowadzono u 56 chorych (35,7%) stosując zarówno rtg-terapię jak i kobaltoterapię (Co-60). W grupie chorych uzupełniająco napromienianych przeżycie 5-letnie uzyskano u 36/56 chorych (64,3%), natomiast niepowodzenie w leczeniu dotyczyło 20/56 chorych (35,7%) (tab. VII).

Tabela VII. Zależność wyników leczenia od napromieniania pooperacyjnego

	Liczba chorych (%)		
	przeżycie 5-letnie	brak przeżycia 5-letniego	
Napromieniani	36 (64,3%)	20 (35,7%)	56 (100%)

DYSKUSJA

W przebadanym materiale własnym odsetek wyleczeń chorych z przerzutami węzłowymi był następujący: w stopniu No – 28,6%, w stopniu N1 – 46,1%. W stopniu N2 – 44,4% i w stopniu N3 – 0%. Wynika z tego, że wzrost zaawansowania regionalnego pogarsza przeżycie u chorych z przerzutami szyjnymi, zwłaszcza w stopniu zaawansowania N1–N3, co zostało potwierdzone przez wielu autorów [10, 11, 12]. Zwraca natomiast uwagę niski odsetek wyleczeń chorych w stopniu No, w przeciwieństwie do ogólnej grupy chorych, gdzie mieści się on w granicach od 35-55% oraz brak wyleczeń w stopniu N3.

Ważnym problemem diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na raka krtani jest obecność tzw. przerzutu ukrytego czyli przerzutu umiejscowionego w jednym lub kilku węzłach chłonnych regionalnych, niewyczuwalnych w przedoperacyjnym badaniu palpacyjnym szyi. Częstość występowania tego przerzutu wynosi od 10-30% [13, 14, 15]. W materiale własnym przerzuty te stwierdzono badaniem histopatologicznym u 35% chorych. W większości tych przypadków guz w krtani obejmował lokalizację przegłotniową (*transglottic carcinoma*) oraz okolicę spoidła przedniego [16]. Wyleczenie w przypadku przerzutu ukrytego dotyczyło 28,6% chorych, co w porównaniu z wynikami uzyskanymi

w ogólnej grupie chorych na raka krtani jest wyraźnie mniejsze [17-22].

Dokładna ocena liczby przerzutów do węzła przedkrtaniowego (delfickiego) jest trudna, bowiem nie zawsze jest on oddzielnie badany w materiale pooperacyjnym. U chorych poniżej 45 roku życia przerzuty do węzła przedkrtaniowego stwierdzono u ok. 3% operowanych. Odsetek ten jest większy niż w danych przedstawionych przez Olsena i wsp. [23], którzy stwierdzili go u ok. 1% chorych na raka krtani. We wszystkich tych przypadkach nowotwór krtani zlokalizowany był w okolicy spoidła przedniego, co zostało również potwierdzone w pracach Bryce i wsp. [24]. W badaniach własnych żaden z chorych, u którego stwierdzono obecność przerzutu do węzła przedkrtaniowego nie przeżył 5 lat, a główną przyczyną śmierci była wznowa węzłowa na szyi. Podobne spostrzeżenia poczynili Resta [25] i Olsen [23], którzy podkreślają zdecydowanie złe rokowanie w przypadku obecności przerzutu do węzła przedkrtaniowego, a postępowanie chirurgiczne w tych przypadkach powinno obejmować szeroką resekcję zarówno okolicy podgłośnia jak i płatów tarczycy.

Przerzuty do węzłów chłonnych szyi w badanym materiale zlokalizowane były najczęściej w II i III poziomach szyi (ok. 68%) bez względu na lokalizację guza w krtani. Wyniki te potwierdzają prace licznych autorów [12, 26-29], którzy uważają, że poziomy I i V szyi są rzadko zajęte przez przerzuty węzłowe [30, 31].

Znaczenie rokownicze umiejscowienia przerzutów do węzłów chłonnych szyi było przedmiotem doniesień wielu autorów [12, 32, 33]. Stwierdzili oni, że zajęcie węzłów chłonny poziomu V pogarsza przeżycie chorych. Natomiast umiejscowienie przerzutu w poziomach II i III jest czynnikiem lepiej rokującym, co zostało w sposób znamieny potwierdzone w badaniach własnych [20, 34]. Na uwagę zasługuje fakt bardzo złego rokowania w przypadku pojawienia się przerzutów w węzłach chłonnych poziomu VI (brak 5 letnich przeżyć).

Napromienianie w leczeniu skojarzonym raka krtani wpływa w sposób istotny na wyniki leczenia chorych, u których nowotwór ten usunięto operacyjnie [24]. W badaniach własnych stwierdzono, że u chorych leczonych metodą skojarzoną (operacja + napromienianie) wyleczenie uzyskano w 64,3% przypadków. W doniesieniach innych autorów [28, 35, 36] dotyczących całej grupy chorych na raka krtani 5-letni okres przeżycia po leczeniu chirurgicznym i napromienianiu dotyczył mniejszej liczby chorych i wynosił od 50-60%.

WNIOSEK

Rak krtani u chorych poniżej 45 r.ż. wydaje się przebiegać bardziej agresywnie i rokować gorzej niż w całej grupie wiekowej chorych na raka krtani.

2. Wyniki leczenia chorych z przerzutami do węzłów chłonnych SA zdecydowanie gorsze (przeżycie ok. 14%).
3. Znacznie częściej występuje tzw. „przerzut ukryty” No+ – 35% chorych, który źle rokuje (przeżycie ok. 28% chorych).
4. Przerzut do węzła przedkraniowego występuje częściej (3% przypadków). Rokowania niepomyślne.

Piśmiennictwo

1. Friedlander PL, Schantz SP, Shaha AR, Yu G, Shah JP. Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a matched – pair analysis. *Head Neck* 1998; 363-368.
2. Hart AKE, Karakla DW, Pitman KT, Adams JF. Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a report on 13 cases and review of the literature. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1999; 120: 6: 828-833.
3. Schanz SP, Byers RM, Goepfer H, Shallnberger RC, Beddingfield N. The implication of tobacco use in the young adult with head and neck cancer. *Cancer* 1998; 1(62): 1374-1380.
4. Lipkin A, Miller RH, Woodson GE. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx and larynx in young adults. *Laryngoscope* 1985; 95: 790-793.
5. Wynder EL, Bross IJ, Feldman RM. A study of the etiological factors on cancer of the mouth. *Cancer* 1957; 10: 1300-1323.
6. Maier H, Dietz A, Gewelke U i wsp. Occupation and risk for oral, pharyngeal and laryngeal cancer – a case – control study. *Laryngorhinootologie* 1991; 70: 93-98.
7. Lund VJ, Howard DJ. Head and neck cancer in the young: A prognostic conundrum? *J-Laryngol-otol* 1990; 104: 544-548.
8. Benninger MS, Roberts JK, Wood BG, Levine HL, Tucker HM. Squamous cell carcinoma of the head and neck in patients 40 years of age and younger. *Laryngoscope* 1998; 98: 531.
9. Carniol PJ, Fried MP. Head and neck carcinoma in patients under 40 years of age. *Ann Otol* 1982; 91: 152-155.
10. Cerezo L, Millan I, Torre A, Aragon G, Otero J. Prognostic factors for survival and tumor control cervical lymph node metastases from head and neck cancer. *Cancer* 1992; 69: 1224-1234.
11. Lutz CK, Johnson JT, Wagner RL, Myers EN. Supraglottic carcinoma: patterns of recurrence. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 99-127.
12. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinci A, Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 1994; 168: 494-498.
13. Bocca E, Calearo C, De Vincentiis I, Marullo T, Motta G, Ottaviani A. Occult metastases in cancer of the larynx and their relationship to clinical and histological aspects of the primary tumor: a four-year multicentric research. *Laryngoscope* 1984; 94: 1086-1090.
14. Bocca E, Pignataro O, Oldini C. Supraglottic laryngectomy: 30 years of experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983; 92(1): 14-18.
15. Olsen KD, Caruso M, Foote RL, Stanley RJ, Lewis JE, Buskirk SJ i wsp. Primary head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 1370-1374.
16. Mittal B, Marks JE, Ogura JH. Transglottic carcinoma. *Cancer* 1984; 53: 151-161.
17. Bocca E. Surgical management of supraglottic cancer and its lymph node metastases in a conservative perspective. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100: 261-267.
18. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJP, van der Waal I, Snow GB. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer* 1994; 73: 187-190.
19. Skolnik EM, Katz AH, Becker SP, Mantravadi R, Stal S. Evolution of the clinically negative neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; 89: 551-555.
20. Tomik J, Składzień J, Modrzejewski M. Evaluation of cervical lymph node metastasis of 1400 patients with cancer of the larynx. *Auris Nasus Larynx* 2001; 28: 233-240.
21. Watkin J. The clinically N₀ neck: investigation and treatment. *Clin Otolaryngol* 1993; 18: 443-445.
22. 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; 120: 699-702.
23. Olsen KD, De Santo LW, Pearson BW. Positive Delphian Lymph node: clinical significance in laryngeal cancer. *Laryngoscope* 1987; 97: 1033-1037.
24. Bryce DP, van Nostrand AWP, Brodarec I. Growth and spread of laryngeal cancer. *Adv Otorhinolaryngol* 1983; 29: 9-23.
25. Resta L, Micheau C, Cimmino A. Prognostic value of the prelaryngeal node in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Tumori* 1985; 71: 361-365.
26. Candela FC, Shah J, Jaques DP, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1985; 8: 67-73.
27. Mc Gavran MH, Bauer WC, Ogura JH. The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. *Cancer* 1961; 14: 55-66.
28. Richard JM, Sancho-Garnier H, Micheau C, Saravance D, Cachin Y. Prognostic factors in cervical lymph node metastasis in upper respiratory and digestive tract carcinomas: study of 1713 cases during a 15-year period. *Laryngoscope* 1987; 97: 97-101.
29. Shah JP. Cervical lymph node metastases – diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Oncology* 1990; 4: 61-69.
30. Kowalski LP, Franco EL, Sobrinho J. Factors influencing regional lymph node metastasis from laryngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 442-447.
31. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972; 29: 1446-1449.
32. Fu KK, Eisenber L, Dedo HH, Phillips TL. Results in integrated management of supraglottic carcinoma. *Cancer* 1977; 40: 2874-2881.
33. Gallo O, Boddi V, Bottai GV, Franchi A, Storch OF. Prognostic significance of clinically false positive cervical lymph nodes in patients with laryngeal carcinoma. *Cancer* 1995; 75: 1077-1083.
34. Terhaard CH, Hordijk GJ, Ravasz LA. Treatment of an advanced laryngeal cancer (T 3-4). *Acta Oto-rhino-laryngol Bel* 1992; 46: 197-212.
35. Khafif RA, Rafla S, Tepper P, Attie JN, Gelbfiah GA. Effectiveness of radiotherapy with radical neck dissection in cancers of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 196-199.
36. Leemans CR, Tiwari R, van der Waal I, Karim ABMF, Nauta JJ, Snow GB. The efficacy of comprehensive neck dissection with or without postoperative radiotherapy in nodal metastases of squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Laryngoscope* 1990; 100: 1194-1198.