

ASPECTE CONTEMPORANE DE TRATAMENT CHIRURGICAL ÎN CANCERUL LARINGIAN

Valentina Darii – dr. în med., conf. cercetător,
Laboratorul Științific Tumori Cap/Gât și Microchirurgie,
IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

E-mail: darievalentina@yahoo.com, tel. 022852386

Rezumat

Au fost tratați 1959 de bolnavi cu cancer laringian stadiile I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa în perioada anilor 1986-2012. S-au efectuat tratamentele radioterapeutic, crioterapeutic, lazeroterapie și combinat în diferite variante de asociere a radioterapiei, intervenției chirurgicale și hipertermiei. Hipertermia electromagnetică locală cu frecvență înaltă provoacă reacții degenerative – patomorfoză de gradul II în 72% din cazuri – duce la scăderea incidenței recidivelor și metastazelor, favorizează durata supraviețuirii bolnavilor la 3-5 ani, aceasta constituind, respectiv 72,2 și 69%. Evadarea ganglionară cervicală profilactică este o metodă sigură de profilaxie a metastazelor regionale nedepistate clinic.

Cuvinte-cheie: cancer laringian, rezecție de laringe, laringectomie, tratament combinat

Summary. Contemporary aspects of surgical treatment of laryngeal cancer.

1959 patients with larynx cancer in I, IIa, IIb, IIIa, IIIb and IVa stages were treated between 1986 and 2012. Combined methods of tumor therapy were performed. The treatment included radiotherapy, hyperthermia and operation associated in different variants. The local electromagnetic hyperthermia of high frequency produced degenerative reactions – pathomorphosis of II stage – in 72%. It also reduced the incidence of recurrences and metastasis thus increasing the survival of the patients: 3-years survival in 72,2% and 5-years survival in 69%. There were made the following treatments, radiotherapeutic, cryotherapeutic, lasertherapy and combined in different associated variants of radiotherapy, surgical intervention and hyperthermia. Prophylactic dissection of cervical lymph node represent a safe method of prevention of clinically undetected regional metastasis.

Key words: larynx cancer, resection of the larynx, laryngectomy, combined methods

Резюме. Современные аспекты хирургического лечения рака гортани.

1959 больных раком гортани I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa стадии находились на лечении в период с 1986-2012 года, которым было выполнено радиотерапия, криотерапия, лазеротерапия и комбинированное лечение в различной последовательности лучевого, хирургического компонентов и гипертермии. Локальная гипертермия вызывает дегенеративные реакции – патоморфозы 2-й степени в 72% случаев – приводит к снижению появления рецидивов и метастазов, улучшая показатели 3-5-летней выживаемости, составляя соответственно 72,2 и 69%. Профилактическое фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи является надежным средством профилактики клинически не определяемых регионарных метастазов.

Ключевые слова: рак гортани, резекция гортани, ларингэктомия, комбинированный метод лечения

Cancerul de laringe constituie o localizare particulară a cancerului căilor aeriene superioare. Incidența mondială a cancerului laringian, este variabilă, pe primul loc situându-se Spania cu 8 cazuri la 100000 de locuitori, Italia cu 6,3, Ungaria – 6,2, Brazilia – 6, Franța – 5,9, Tailanda – 4,1, India – 3,8, China – 3,7, Anglia – 2,3, Costa-Rica – 2,2, Japonia – 1,9.

În Republica Moldova, indicele morbidității prin cancer laringian în 1980 constituia 2,2; în 1990 – 2,6; în 2000 – 2,8; în 2012 – 3,1 cazuri la 100 000 populație. Considerând cancerul de laringe ca o formă vizuală, rămâne totuși o localizare dificilă în diagnosticul precoce. Mai mult de 70% bolnavi sunt depistați în stadii local avansate (st. III-IV), când tratamentul

chirurgical e în volum de laringectomie. Înlăturarea laringelui și pierderea funcțiilor de vorbire, respirație, protecție, traheostomia permanentă este o traumă psihologică gravă pentru pacient. Obiectivul prioritar și dilema majoră în tratamentul cancerului de laringe o constituie negocierea dintre păstrarea rolului funcțional al organului și realizarea unor limite rezonabile de siguranță oncologică.

În perioada anilor 1986 – 2012 în Departamentul Tumori cap/gât al Institutului Oncologic din R. Moldova s-au tratat peste 2000 de bolnavi cu cancer laringian. Au fost analizate unele date la 1451 de pacienți, dintre care 1432 bărbați și 19 femei. Cea mai afectată vârstă este de 40-60 de ani (73,5%). Repartizarea bolnavilor după vârstă este prezentată în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Parametrii de vârstă ai bolnavilor

Vârsta (ani)	Cifre absolute	%
30-39	83	4,2
40-49	426	21,7
50-59	990	50,5
60-69	383	19,0
70 în sus	77	3,9
În total	1959	100,0

La declanșarea cancerului laringian contribuie mai mulți factori (factori de risc): fumatul, poluarea mediului înconjurător, suprasolicitarea coardelor vocale, procesele patologice de lungă durată netratate (laringite cronice, toate formele de discheratoze ale mucoasei laringelui ș. a.). Cel mai important factor este fumatul. În 98% din cazuri pacienții au fost fumători abuzivi timp de 15–20 de ani. În SUA se constată o scădere lentă, dar continuă a incidenței afecțiunii și a mortalității ca urmare a politicii agresive de combatere a fumatului. Astfel, în SUA în 1993 s-au înregistrat 126000 de cazuri noi de cancer de laringe; în 1995 numărul acestora a scăzut la 11600 pentru ca în 2002 numărul de cazuri noi de cancer de laringe înregistrate să se reducă la 8900. Tumori laringiene sunt tumori epiteliale. În lotul nostru de bolnavi în 98% din cazuri au fost epitelioame spinocelulare: cancer plat pavimentos keratinizat (74,3%), cancer plat pavimentos nekeratinizat (24,3%), cancer nediferențiat (0,8%). Tumori maligne conjunctive s-au considerat în 0,6% din cazuri: adenocarcinom, sarcom, alte tumori, ca melanomul, limfomul malign. Rezultatele sistematizate ale cercetărilor morfopatologice le prezentăm în *tabelul 2*.

Tabelul 2

Structura histologică a tumorilor

Tipul morfologic	Cifre absolute	%
Cr pav. keratinizat	1452	74,3
Cr pav. nekeratinizat	478	24,3
Cr nediferențiat	17	0,8
Tumori maligne conjunctive	12	0,6
În total	1959	100,0

În ordinea clasificării topografice a laringelui regiunea supraglotică este cea mai frecventă, coincidența fiind de 78%, regiunea glotică – 18% și subglotică – 4%. Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere și localizarea leziunii tumorale laringiene este indicată în *tabelul 3*.

Tabelul 3

Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere și localizarea leziunii tumorale laringiene

Stadiile	Regiunea supraglotică	Regiunea glotică	Regiunea subglotică
St. I	23	49	10
St. IIa	121	168	26
St. IIb	97	33	7
St. IIIa	775	68	17
St. IIIb	364	30	16
St. IV	168	5	2
În total	1538 (78%)	353 (18%)	78 (4%)

Pronosticul cancerului laringian este determinat, în mare măsură, de aprecierea exactă a gradului de extindere a leziunii tumorale și de alegerea unei metode adecvate de tratament. În leziunile tumorale superficiale și limitate în stadiile I-II s-au efectuat: tratament radioterapeutic, chirurgical, chirurgical + criodistrucția logei tumorale, lazerodistrucția tumorii. Șansele de vindecare prin aceste metode sunt aproape identice, durata vieții la 5 ani constituind 86-98%. Numai 82 de pacienți au avut cancer laringian stadiul I, durata vieții la 3-5 ani alcătuind 98%. 315 de pacienți erau cu cancer laringian stadiul IIa și 137 de pacienți – stadiul IIb. Durata vieții la 3-5 ani constituie 86-93%.

Varianta chirurgicală de tratament. Volumul intervențiilor chirurgicale efectuate este indicat în *tabelul 4*.

Tabelul 4

Variantele operațiilor efectuate

Volumul operației	Cifre absolute	%
Hordectomie	161	12,0
Rezecție laterală a laringelui	46	3,4
Rezecție anterolaterală	35	2,6
Laringectomie tipică	631	46,9
Laringectomie extinsă superioară	242	18,0
Laringectomie extinsă inferioară	20	1,5
Laringectomie extinsă anterioară	45	3,4
Laringectomie extinsă posterioară	81	6,0
Laringectomie extinsă laterală	21	1,7
Laringectomie combinată	61	4,5
În total	1343	100

În cancerul laringian st. I – st. II s-au efectuat operații de rezecții de laringe: verticală, laterală, lateroanterioară. Toate operațiile au fost efectuate prin laringofisură, incizia fiind pe linia mediană de la osul hioid până la cartilajul cricoid. *Hordectomia* – variantă a rezecției laterale, indicată în caz de tumoare, localizată în porțiunea medie a coardei vocale, cu păstrarea mobilității coardei.

Rezecția laterală a laringelui – este indicată în cancerul st. I-II localizat în porțiunea medie a coardei vocale sau a vestibulului laringian.

Rezecția antero-laterală – este indicată în cancerul coardei vocale cu implicarea comisurii anterioare. Mobilitatea laringelui nu trebuie să fie afectată.

Au fost analizate rezultatele tratamentului la 967 de bolnavi în stadiile IIIa – IIIb și 118 bolnavi – în st. IV (adică forme local avansate ale cancerului laringian). Metoda principală de tratament al formelor avansate este cea radiochirurgicală, asociată în diferite modalități, în care tratamentul chirurgical ocupă locul principal.

Ținând cont de particularitățile localizării cancerului, am efectuat laringectomii tipice și variante de laringectomii extinse (lărgite) în conformitate cu clasificarea propusă de Paces A.I., 1976, Ogoļțova E.S., 1977, Tîbîrnă Gh., 1982.

Laringectomia tipică. Indicație pentru această operație a servit extinderea procesului tumoral, care a afectat două și mai multe regiuni ale laringelui.

Laringectomiile extinse s-au efectuat în caz de extindere a tumorii în organele și țesuturile adiacente.

Au fost realizate următoarele variante de laringectomii extinse: superioară, anterioară, inferioară și posterioară (tabelul 4).

Laringectomia extinsă superioară. Drept indicație a servit cancerul regiunii vestibulare a laringelui, stadiile IIIa – IIIb cu extindere în baza limbii, spațiul periglotic.

Varianta anterioară a laringectomiei extinse. Indicație pentru această variantă a fost extinderea procesului și invazia cartilajului tiroidian, spațiului preepiglotic, istmul glandei tiroide, țesuturile moi ale suprafeței anterioare a gâtului.

Varianta inferioară a laringectomiei extinse. Acest tip de laringectomie a fost efectuat în cancerul regiunii subglotice cu extindere în trahee.

Varianta laterală a laringectomiei extinse. Este indicată în cazurile, în care procesul tumoral se extinde pe plicile faringoepiglotice și aritenoepiglotice, pe peretele lateral al laringelui sau în sinusul piriform.

Varianta posterioară a laringectomiei extinse – a fost efectuată în cazul extinderii procesului tumoral pe cartilajele aritenoide, pe regiunea postcricoidă, pe hipofaringe și 1/3 superioară a esofagului.

Laringectomia combinată – s-au efectuat diferite variante ale combinațiilor descrise mai sus în cazul procesului tumoral ce depășea limitele laringelui și afecta 2, 3 organe învecinate (rădăcina limbii, farințele, glanda tiroidă, țesuturile moi ale gâtului).

În tratamentul chirurgical al cancerului laringian local – avansat un loc important îl ocupă excizia radicală în teacă a țesutului celular cervical. Aceasta se referă, mai ales, la cancerul vestibular al laringelui cu un potențial de metastazare locală foarte înalt. S-au efectuat două tipuri de intervenții chirurgicale: operația Cryle – în 198 de cazuri și excizia celulară în teacă – 251 de cazuri.

Operația Cryle – este indicată în caz de invadare în ganglionii limfatici profunzi sau în metastaze intim concrescute cu vena jugulară internă, mușchiul sternocleido-mastoidian, pereții tecii faciale.

În cazurile de metastazare: ganglionii limfatici tumefiați, mobili, solitari; ganglionii modificați suspecti – s-a efectuat excizie celulară în teacă fascială.

Toate operațiile au fost realizate cu anestezie generală. Intubarea se făcea prin traheostomul aplicat în procesul operației sub anestezie infiltrativă locală pe fondul premedicației adecvate (Soltan A.F., 1985). Complicații intraoperatorii și decese pe parcursul operațiilor nu au avut loc. Complicațiile postoperatorii au fost de origine generală și locală.

Tabelul 5

Complicații postoperatorii generale

Caracterul complicațiilor	Cifre absolute	%
Pneumonie	77	7,0
Insuficiență cardiovasculară	44	4,0
Traheobronșită	82	7,4
Insuficiență hepatorenală	5	0,5
Tulburări ale circulației sanguine cerebrale	11	1,1

Tabelul 6

Complicații postoperatorii locale

Caracterul complicațiilor	Cifre absolute	%
Necroza marginală a lam-bourilor cu dehiscența suturilor	154	14,0
Dehiscența suturilor farin-giene cu fistulă mică care s-a închis de sine stătător	112	10,2
Dehiscența suturilor fa-ringiene cu fistulă mare ce necesită plastic	67	6,1

Complicațiile de ordin general care s-au întâlnit mai des au fost pneumonia și traheobronșita cu aceeași frecvență în toate grupele de evidență (7,0-7,4%). Mult mai frecvente au fost complicațiile cu caracter local în perioada regenerării și cicatrizării plăgilor postoperatorii. Caracterul complicațiilor postoperatorii locale: necroză marginală a lam-bourilor cu dehiscența suturilor (14,0%); dehiscența suturilor faringiene cu formare de fistule care s-au închis de sine stătător (10,2%); dehiscența suturilor faringiene cu fistule, care necesită plastic (6,1%). Efectuând analiza comparativă a fișelor medicale, s-a constatat că complicațiile locale sunt influențate, în mare măsură, de extinderea leziunii tumorale și de volumul intervenției chirurgicale, dar nu de tratamentul preoperator (radioterapie; hipertermie + radioterapie). Pentru a aprecia o variantă optimală de tratament integral, a fost efectuată analiza rezultatelor tratamentului diferitor grupe de pacienți tratați cu aceeași extindere a leziunii tumorale, dar supuși diferitor variante de asociere a intervenției chirurgicale, hipertermiei și evidării ganglionare cervicale cu scop terapeutic și profilactic, monobloc cu înlăturarea procesului primar. Bolnavii au fost divizați în 8 grupe de tratament și evidență. Pentru st. IIIa – VI grupe de evidență:

I – iradierea focarului primar + laringectomie RFP + OFP.

II – laringectomie + iradierea logei focarului primar OFP + RFP.

III – hipertermie, radioterapia focarului primar HRFP.

IV – hipertermie, radioterapie + laringectomie HRFP + OFP.

V – iradierea focarului primar și a căilor limfatice cervicale cu scop profilactic + evidare ganglionară cervicală cu scop profilactic, laringectomie. RFP și CLC + OFP și CLC.

VI – evidare ganglionară cervicală cu scop profilactic, laringectomie + iradierea focarului primar și a căilor limfatice cervicale cu scop profilactic OFP, CLC + RFP și CLC.

Pentru st. IIIb – II grupe de evidență:

VII – radioterapia focarului primar și a căilor a limfatice cervicale + evidare ganglionară cervicală + laringectomie RFP și CLC + OFP și CLC.

VIII – evidare ganglionară cervicală, laringectomie + radioterapia logei focarului primar și a căilor limfatice cervicale. OFP, CLC + RFP și CLC.

Macropreparatele se studiau imediat după terminarea operației și înainte de prelucrarea lor. Tot atunci se colectau porțiuni de țesut tumoral și din țesuturile adiacente pentru examenul histologic. Prin examenul histologic fracționat în serie al ganglionilor extirpați în operațiile preventive s-au depistat metastaze în 29,9% din cazuri. Dimensiunile ganglionilor limfatici variau între 0,3–0,5 și 1,0–1,5 cm. Incidența metastazelor era influențată de tipul de proliferare a tumorii, cea mai înaltă fiind în formele endofite și constituind 83%. Cercetând starea cartilajelor laringiene rentghenologic înainte de operație și histologic după, s-a constatat că cartilajele osificate și cele neosificate au proprietăți de barieră diferite în raport cu tumoarea. Cartilajele osificate pierd proprietatea de a inhiba factorii de angiogeneză, produși de celulele tumorale, iar apariția în acest caz a vascularizării facilitează creșterea tumorii în cartilajul osificat (*fig. 1*).

Gamma terapia la distanță a fost efectuată cu aparatul “Rocus” cu următoarele caracteristici tehnice: DSP – 75 cm pe două câmpuri opuse cu dimensiunile de 5x6 cm, 6x6 cm, 8x10 și chiar 10x12 cm, doza unică de 2 gr x 5 ori în săptămână, doza sumară 40 gr. Dimensiunile câmpului erau stabilite strict individual, în funcție de localizarea, avansarea procesului și particularitățile anatomice ale pacientului.

La momentul actual regimul fracționat de iradiere de 2 gr x 5 ori pe săptămână este cel mai practicat, fiind ușor suportat de țesuturile normale, neafectate.

Radioterapia preoperatorie începe odată cu terminarea investigațiilor clinice și confirmarea histologică a cancerului laringian. Intervalul între cele două etape ale tratamentului asociat a fost de 2-4 săptămâni. Intervalul de 2 săptămâni între radioterapie și operație este cel mai favorabil, ținând cont de faptul că efectul iradierii se reflectă doar asupra unei generații de celule tumorale și durează aproximativ 2 săptămâni. A fost demonstrat că în 2-3 săptămâni după iradiere se restabilesc procesele imune locale, se normalizează microflora faringelui și laringelui și se creează condiții favorabile pentru operație. Un interval de timp mai mare este inadmisibil din cauza dezvoltării fibrozei în țesuturile iradiate și a riscului complicațiilor postoperatorii.

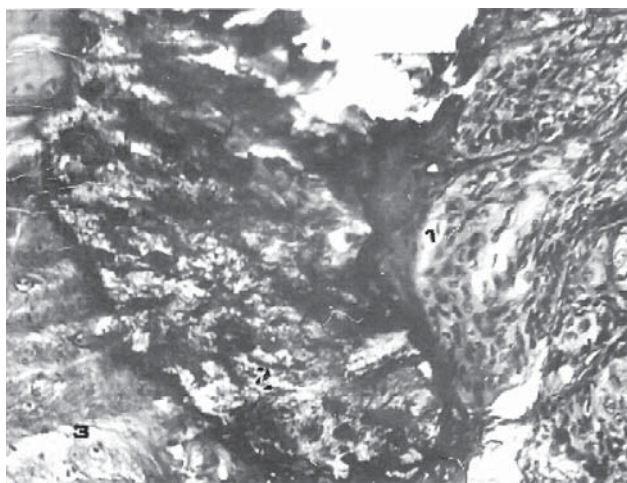


Fig. 1. Concreșterea cancerului spinocelular în cartilaj tiroidian osificat (1, 2), sector de cartilaj neosificat (3)

Radioterapia postoperatorie se începe imediat după cicatrizarea plăgii. Câmpul de iradiere cuprinde loja postoperatorie, rădăcina limbii și zonele metastazării regionale.

Pentru obținerea hipertermiei locale a fost folosit aparatul Volna -2, care generează câmp electromagnetic cu o frecvență de 915 MHz. Pentru hipertermia leziunii tumorale s-au utilizat dispozitive de iradiere la distanță și de contact. Ultimele se dispuneau pe linia mediană cervicală, sau în regiunile laterocervicale. Corectitudinea instalării acestor dispozitive era controlată cu ajutorul peliculelor termoindicatoare sau cu pirometrul. În timpul hipertermiei în tumoare temperatura atingea 41° – 42°C și se menținea la acest nivel pe parcursul 1- 2 ore. Indicii temperaturii în leziunea tumorală se determinau cu ajutorul indicatoarelor cu semiconductori, montați în ace injectabile. Hipertermia se efectua de 5 ori în săptămână, înainte de radioterapie sau intervalul de timp nu depășea o oră.

Pentru a aprecia eficacitatea variantelor de tratament am folosit nu numai datele clinice, ci și rezul-

tatele investigațiilor histologice. În acest scop a fost supus examenului materialul postoperator prin comparația cu materialul colectat prin biopsie înainte de începerea tratamentului. S-a constatat că radioterapia preoperatorie contribuie la:

- regresia tumorii prin distrucția sectoarelor ei periferice;
- lichidarea inflamației în steoma tumorală și în țesuturile adiacente;
- inhibarea activității mitotice a celulelor tumorale;
- dezvoltarea unei rețele de țesut conjunctiv și încapsularea în el a celulelor tumorale;
- obliterarea vaselor sanguine și limfatice mici, blocând fluxul limfatic, ceea ce inhibează alimentația tumorii și diminuează riscul metastazării (fig. 2).

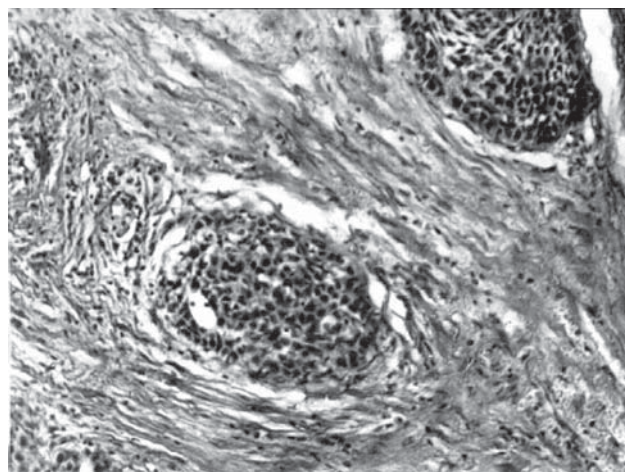


Fig. 2. Insulițe mici de cancer plat pavimentos, înconjurat de o cantitate considerabilă de stromă după radioterapie 40 gr (x 170)

Modificări minimale în structura celulelor canceroase s-au apreciat ca distrucție de gradul I, modificări moderate – distrucție de gradul II.

În I gr. (radioterapie+laringectomie) – patomorfoză de gradul I s-a înregistrat în 71% din cazuri și în 29% – patomorfoză de gr. II.

În gr. III (hipertermie + radioterapie) – patomorfoză de gradul I în 32% din cazuri și 68% – patomorfoză de gradul II.

În gr. IV (hipertermie, radioterapie+laringectomie) – patomorfoză de gradul I – 31% din cazuri și în 69% – patomorfoză de gradul II.

Criteriul de bază de stabilire a eficacității tratamentului maladiilor oncologice îl constituie rezultatele tardive, durata evoluării, fără recidive și metastaze și, supraviețuirea la 3 – 5 ani a bolnavilor. În cancerul laringian stadiul III se plasează metastazarea în ganglionii cervicali și recidivele locale în zona focarului primar cu localizare pe diferite regiuni ale traheostomei, pe linia de trecere între limbă

și faringe. Pericolul recidivării și metastazării persistă în primul an după tratament și scade pe parcursul anilor următori. Din aceste considerente pentru cancerul laringian termenul de observare de 1-2 ani este rezultativ.

Problema cea mai importantă rămâne de a electa și a propune varianta optimală a tratamentului asociat cu o maximă eficacitate. În acest scop a fost făcută analiza comparativă a frecvenței recidivării (recidive

locale și/sau metastaze), a evoluției acestei perioade și a supraviețuirii bolnavilor în grupele de evidență I-VIII supuși diferitor variante de tratament combinat. Calcularea termenelor de evaluare fără recidive și a supraviețuirii s-a efectuat în conformitate cu recomandăția OMS din 1979. Veridicitatea datelor obținute și coeficientul diferenței s-a stabilit după metoda X2 și criteriul Velcoxon. Rezultatele obținute sunt expuse în tabelul 7.

Tabelul 7

Frecvența apariției recidivelor, durata perioadei fără recidive și durata vieții bolnavilor

Grupele de evidență	Nr. bolnav.	Frecvența apariției recidivelor după ani					Durata perioadei fără recidive		Durata vieții bolnavilor	
		1	2	3	4	5	3 ani	5 ani	3 ani	5 ani
Gr. I	189	57	3	3	-	-	48,9	48,9	56,5	54,5
Gr. II	165	80	5	5	5	-	44,6	39,9	54,0	49,6
Gr. III	66	17	2	-	1	-	67,3	67,3	72,2	69,8
Gr. IV	57	22	4	2	-	-	52,5	52,5	58	58
Gr. V	116	20	8	4	-	-	72,0	72,0	79,3	74,7
Gr. VI	124	32	4	2	2	-	67,3	67,3	74,2	69,8
Gr. VII	186	102	6	-	6	-	37,7	37,7	41,8	37,1
Gr. VIII	198	126	-	6	-	6	29,6	22,3	30,3	26,2

Analiza rezultatelor imediate și tardive în funcție de varianta de tratament combinat al cancerului laringian local avansat (IIIa, IIIb) a demonstrat cea mai înaltă evoluție fără recidive și metastaze la 3 și 5 ani în grupa III, unde s-a administrat hipertermia, radioterapia + tratament chirurgical; și în gr. V, unde s-a efectuat iradierea focarului primar și a căilor limfatice cervicale + evidare ganglionară cu scop profilactic și laringectomie. Analiza rezultatelor obținute permite să facem următoarele concluzii:

1. În cancerul laringian st. I – II este indicat de a efectua operația economă – rezecții de laringe.

2. În cancerul laringian local avansat: st. IIIa – IIIb – IVa – de realizat laringectomii tipice, extinse și combinate.

3. Evidarea ganglionară cervicală profilactică efectuată în monobloc cu operația la focarul primar este o metodă sigură de profilaxie și tratament al metastazelor regionale nedepistate clinic. Rata de supraviețuire la 3-5 ani constituie 79,3- 74,7%.

4. Forma endofită de proliferare a tumorii și cartilajele cu un grad de osificare înaltă sunt două caracte-

teristici, care impun în mod obligatoriu excizia profilactică a țesutului celular cervical.

Bibliografie

1. Țibîrnă Gh., *Ghid clinic de oncologie*, Editura „Universul”, Chișinău, 2003, 828p.
2. Mureșanu M., *Chirurgia oncologică*, Editura medicală universitară „Iuliu Hașeganu”, Cluj-Napoca, 2001.
3. Miron Lucian., *Oncologie clinică*, Editura „Egal”, Bacău-Iași, 2001.
4. Brumund K.T., Garcia D. et al., *Frontolateral vertical partial laryngectomy without tracheotomy for invasive squamous cell carcinoma of the true vocal cord. a 25- year experience*. Ann Otol Rhinol Laryngol., 2005. Apr; 114 (4): 314-22.
5. Kociaturk S., Han U. et al., *A histopathological study of thyroarytenoid muscle invasion in early (T1) glottic carcinoma*. Otolaryngol Head Neck Surg., 2011 Apr;132 (4): 581-3.
6. Пачес А.И., *Опухоли головы и шеи*, Москва, 1995.
7. Огольцова Е.С., *Опухоли верхних дыхательных путей*, Москва, 1997.