

Универзитет у Крагујевцу

Факултет медицинских наука

Мр. сци. др Јасмина Стојановић

**ЕНДОВИДЕОСТРОБОСКОПИЈА
У РАНОЈ ДИЈАГНОСТИЦИ КАРЦИНОМА ГЛАСНИЦА**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2012. Година

„Искусство ме научило да оно што се не може објаснити самоме себи, треба говорити другоме. Себе можеш обманути неким дијелом слике који се наметне, тешко изрецивим осјећањем, јер се скрива пред муком сазнавања и бјежи у омаглицу, у опијеност која не тражи смисао. Другоме је неопходна тачна ријеч, зато је и тражиш осјећаш да је негде у теби, и ловиш је, њу или њену сјенку, препознајеш је на туђем лицу, у туђем погледу, кад почне да схвата. Слушалац је бабица у тешком порођају ријечи. Или нешто још важније. Ако тај други жели да разумије.“

*Шврђава
Меша Селимовић*

*Несебичну захвалност, што ме је научио да много желим, смело тражим, далеко тежим и високо стремим, у постављању и реализацији научних циљева дугујем свом професору и учитељу,
проф.др Предрагу Станковићу, редовном професору Медицинског факултета у Београду.*

Посебну захвалност дугујем:

***Проф.др Драгану Миловановићу**, на статистичкој обради података.*

***Доц.др Марини Петровић**, на несебичној помоћи и драгоценим саветима.*

***Богдану Милановићу**, на дизајну и техничкој реализацији*

Страхињи

С А Д Р Ж А Ј

1. УВОД	6
1.1. Фонација	6
1.2. Хируршка анатомија ларинкса	5
1.3. Хрскавице ларинкса	6
1.3.1. Штитаста хрскавица (cartilago thyreoidea)	6
1.3.2. Крикоидна хрскавица (cartilago cricoidea)	6
1.3.3. Епиглотична хрскавица (epiglottis)	7
1.3.4. Аритеноидна хрскавица (cartilago arytaenoidea)	7
1.4. Мишићи ларинкса	9
1.5. Хистологија слузнице ларинкса	11
1.5.1. Респираторни епител	11
1.5.2. Плочасто-слојевити епител	12
1.5.3. Хистологија предње комисуре	15
1.5.4. Вибрација гласница	16
1.5.5. Промене у епителу ларинкса	19
1.6. Историјат класификација епителних хиперпластичних лезија	20
1.6.1. Класификација Светске Здравствене Организације	22
1.6.2. Љубљанска класификација	24
1.6.3. Дијагностика промена на ларинксу	27
1.7. Хронични ларингитис	28
1.8. Историјат стробоскопије	32
1.9. Терапија лезија ларингеалног епитела	36

1.10. Фактори ризика у настанку карцинома ларинкса	37
1.10.1 .Пушење	38
1.10.2. Алкохол	40
1.10.3. Гастрозофагеални рефлукс	40
1.10.4. Вирусна инфекција	42
1.11. Молекуларна патологија настанка карцинома ларинкса	43
1.11.1. Тумор - супресорски гени	43
1.11.2. Онкогени	44
1.11.3. Фактори раста и рецептори	44
1.11.4. Метастатски фактори	45
1.12. Карциноми глотиса	46
1.12.1. ТНМ класификација глотисних тумора	46
1.12.2. Локално ширење глотисних карцинома	47
1.12.3. Тумори предње комисуре	48
2. ЦИЉЕВИ РАДА	49
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	50
4. РЕЗУЛТАТИ РАДА	53
5. ДИСКУСИЈА	83
6. ЗАКЉУЧЦИ	94

7. ЛИТЕРАТУРА	95
8. ПРИЛОГ	107
8.1. Кључна документацијска информатика.....	107
8.2. Key words documentation.....	110
8.3. Биографски подаци аутора.....	115
8.4. Списак објављених радова.....	116
8.5. The published papers.....	122

1. УВОД

1.1. Фонација

Фонација је комплексна функција, функција целог организма, а главни орган за продукцију гласа је мозак. Један од основних значаја фонације садржан је у мисли:

“Фонација је у човековом развојном процесу настала као резултат генијалног коришћења механизма дисања ради осмишљене комуникације” (*Wallace Fenn*, 1968).

Људски глас је изванредан, комплексан и осетљив. Глас је чудесан људски производ који је способан изразити не само сложене интелектуалне појмове, него и fine емоционалне нијансе. Јединственост и лепота људског гласа описују се вековима. Медицински научници су почели озбиљно да схватају рад и бригу о гласу тек у касним 70-им и раним 80-им годинама.

1.2 Хируршка анатомија ларинкса

Граница ларинкса према горе је горња ивица епиглотиса, а према доле доњи руб крикоидне хрскавице. Димензије ларинкса су: укупна висина је око 8 cm, од горње ивице епиглотиса до горње ивице гласница око 5 cm, од горње ивице гласнице до доње ивице крикоида око 3 cm (1). Доња ивица тироидне хрскавице се налази 1cm испод предње комисуре. Предња комисура се налази на средини линије која спаја горњу тироидну инцизуру и доњу ивицу тироидне хрскавице код мушкараца, односно на споју горње трећине са доње 2/3 те линије код жена (2). Предња комисура се налази просечно 8,63 mm ниже од тироидне инцизуре код мушкараца и 6,45 mm код жена (3). Горња ивица крикоидног лука је напред 17 mm испод предње комисуре (4).

Ларинкс је састављен од хрскавица ларинкса, спојева ларинксних хрскавица са суседним органима и између себе, мишића, подслузнице или еластичне опне, слузнице, крвних судова и нерава ларинкса (5).

1.3. Хрскавице ларинкса

1.3.1. Штитаста хрскавица (*cartilago thyreoidea*)

Тироидна хрскавица је непарна највећа хијалина хрскавица ларинкса која напред и латерално даје хрскавичави оквир ларинкса. Састављена је из две спљоштене ламине које су код мушкараца спојене под углом од 90 степени, а код жена угао износи 120 степени. Овај угао на предњој страни врата даје Адамову јабучицу. На предњој страни обе ламине налази се *linea obliqua* на којој се припајају са сваке стране стернотироидни, тирохиоидни мишићи и тирофарингеални сноп доњег констриктора ждрела. Са унутрашње стране припаја се тиреоепиглотични лигамент (1 cm изнад предње комисуре), а нешто ниже са обе стране вестибуларни и вокални лигамент. Фузија ових влакана даје тетиву предње комисуре *Broyles-ov* лигамент чија влакна пенетрирају кроз хрскавицу и досежу до спољашњег перихондријума што може бити за неко време баријера туморском ширењу. Касније одсуство унутрашњег перихондријума може утицати на туморску пропагацију.

1.3.2. Крикоидна хрскавица (*cartilago cricoidea*)

То је једина хрскавица гркљана која даје комплетан и чврст лумен ларинксу. Има облик печатног прстена чији је лук окренут напред, а четвртаста плоча позади. Просечна дужина ламине крикоида је 20-25 mm. На бочним странама ламине налазе се зглобне површине за доње рогове тироидне хрскавице, а на горњој страни ламине

зглобне површине за аритеноидне хрскавице.

Горња ивица лука крикоида са доњом ивицом тиреоидне хрскавице заклапа оштар угао који се током деглутације и респирације не мења, али током фонације овај угао се смањује. Напред између ових хрскавица налази се крикотироидни лигамент (*lig. conicum*) где је дисајни пут најближи кожи и где се ургентно може урадити коникотомија (5, 6, 7).

1.3.3. Епиглотична хрскавица (*epiglottis*)

Епиглотична хрскавица је непарна хрскавица. Лингвална страна је средњим и са два бочна глосоепиглотична набора везана за базу језика ограничавајући између себе валекуле. Нешто ниже на предњој страни припаја се хиоепиглотични лигамент. На ларингеалној страни се налазе мањи отвори као седишта ларингеалних жлезда. Они дају могућност ширења туморског процеса супраглотиса ка преепиглотисном простору. Такође, налази се и испупчење туберкулум епиглотиса које може некада ометати увид у унутрашњост ларинкса. Истањени доњи део епиглотиса је петиолус, који је тиреоепиглотичним лигаментом спојен са унутрашњом страном угла тиреоидне хрскавице.

1.3.4. Аритеноидне хрскавице (*cartilago arytaenoidea*)

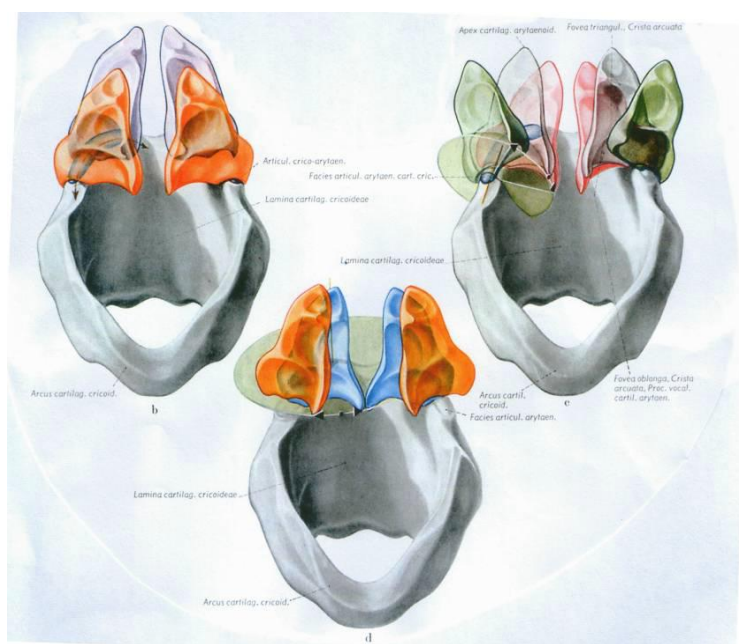
То су парне хрскавице пирамидалног облика највећим делом хијалине (осим вокалног наставка који је еластичан и никад не окоштава). Покрети ових хрскавица су захваљујући малој маси и слабој инерцији веома брзи са осцилацијама абдукције и адукције унутар 0,1 msec током артикулације и говора. Ово резултира веома брзим и различитим променама ариепиглотских, вентрикуларних и вокалних набора. База аритеноидне хрскавице је зглобна површина за крикоаритеноидни зглоб чији су

покрети клизања и ротације најважнији за функцију фонације и респирације. Медијално управљени део врха аритеноида је зглобљен или срастао са малом Санторинијевом корникулатном хрскавицом која уздиже задњи део ариепиглотског набора. (Слика 1)

Нешто напред у истом набору се налази *Wrisbergova* кунеиформна хрскавица. То су фиброеластичне хрскавице чија је могућа улога у еластичности ових набора. Од базе медијално и напред проминира *processus vocalis* на коме се припајају вокални лигамент и вокални мишић. Према латерално налазисе *processus muscularis* на коме се припајају *mm cricoarytaenoideus posterior* и *mm lateralis*.

Хијалине хрскавице су подложне калцификацији. Најраније калцификује тироидна хрскавица, већ после пубертета или око 20 године живота почевши од доњих рогова навише, али мањи неосификовани прозор може перзистирати све до старости. Затим калцификују задњи делови крикоидне ламине и аритеноидна хрскавица. У четвртој деценији калцификује тело и мишићни наставак аритеноида, али вокални наставак никада. Осификација је завршена око 65 године. Осификована хрскавица је боље васкуларизирана што олакшава туморско ширење (8).

Слика 1. Покрети крикоаритеноидних зглобова - Pernkopf - Анатомски атлас



1.4. Мишићи ларинкса

Мишићи ларинкса могу се поделити на: спољашње и унутрашње мишиће ларинкса.

Представљају једну функционалну целину, али према класичној подели разликују се спољашњи и унутрашњи. Спољашњи мишићи повезују ларинкс с околином и учествују у његовој фиксацији, подизању и спуштању. Унутрашњи мишићи ларинкса повезују поједине хрскавице ларинкса и непосредно утичу на ширину глотиса.

Према функцији деле се на аддукторе (примицаче), абдукторе (одмицаче) и тензоре (затезаче).

M. cricoarythenoideus posterior (posticus) је једини одмицач гласница који шири глотис.

Мишићи који примичу гласнице до средње линије, названи још и фонацијски мишићи су: *m. cricoarythenoideus lateralis (lateralis)*, *m. interarythenoideus (transversus)* и *m. thyreoarythenoideus externus (externus)*.

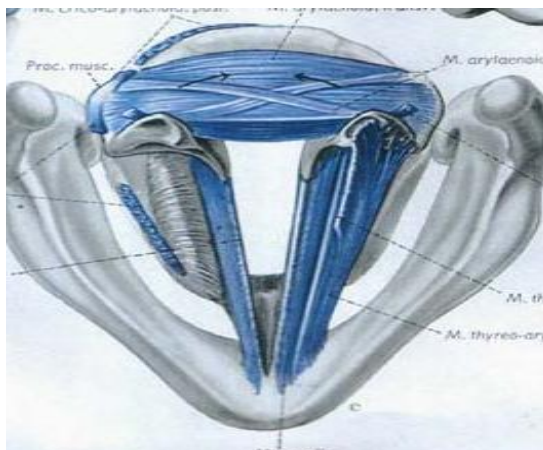
M. cricothyreoideus (anterior) је главни мишић затезач ларинкса.

M. vocalis (*m. thyreoarythenoideus pars interna* или *internus*) је унутрашњи затезач, који учествује у грађи гласнице и директно у производњи гласа. (слика 2).

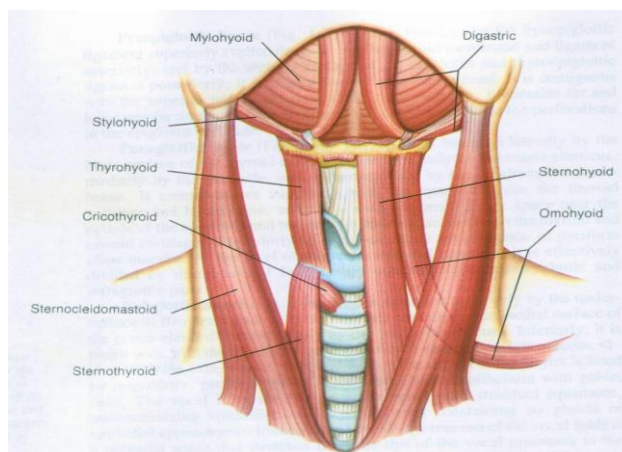
Слика 2. Унутрашњи и спољашњи мишићи ларинкса

Унутрашњи мишићи ларинкса

Pernkopf *ст. 338, анатомски атлас*



Спољашњи мишићи ларинкса - *Tucker 1993, ст 11*

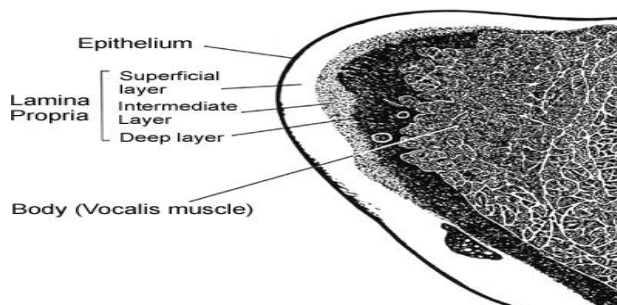


1.5. Хистологија слузнице ларинкса

Са становишта патологије најважнија структура ларинкса је слузница. Слузница ларинкса састоји се од епитела и ламине проприје у којој се налази лимфна дренажа, жлезде и сензорни завршеци (9, 10) (слика 3).

Слика 3. Фронтални пресек на средини мембранозног дела гласнице –

(Хирано М., 1981.)



У ларинксу се налазе две врсте епитела: а) респираторни епител (псеудослојевит, цилиндричан, трепљаст) б) плочасто-слојевит (сквамозан) епител, без орожавања.

Између ова два типа епитела налази се транзициона зона.

1.5.1. Респираторни епител

У типичном респираторном епителу се налази пет типова ћелија (које се виде под електронским микроскопом). Све ћелије псеудослојевитог трепљастог епитела леже на базалној мембрани. Њихова једра се налазе на различитим нивоима због чега се овај епител назива псеудослојевити епител. Цилиндричне ћелије са трепљама су најбројније. Свака ћелија поседује око 300 трепљи на својој апикалној површини. Испод цилија, а уз базална тела, постоје бројне мале митохондрије које обезбеђују аденозин трифосфат (АТФ) неопходан за покретљивост трепљи.

Мукозне пехарасте ћелије су следеће по бројности. Апикални део тих ћелија садржи капљице испуњене гликопротеинима. Секреторне грануле заузимају највећи део апикалног пола ћелије, док су једро и гранулирани ендоплазматски ретикулум смештени у базалном делу ћелије. Голџијев комплекс, изузетно добро развијен, лоциран је непосредно изнад једра, што указује на његову веома важну улогу у ћелији. Када се муцини ослободе ван ћелије, постају веома хидратисани и формирају мукус,

вискозни, еластични, протективни лубрикантни гел. Четкасте ћелије добиле су назив по бројним микровилима на својој апикалној површини. Оне поседују аферентна нервна влакна на базалним површинама, па се сматрају сензорним рецепторима.

Базалне ћелије су мале, округласте ћелије које леже на базалој ламини, али не допиру до луменске стране епитела. Верује се да оне представљају *матичне (стем)* ћелије, које се деле и дифрентују у остале врсте ћелија.

Мале гранулозне ћелије подсећају на базалне, али поседују бројне секреторне грануле величине 100-300 nm с густим средиштем. Хистохемијске студије откриле су да те ћелије припадају дифузном неуроендокрином систему **(11)**.

1.5.2. Плочасто-слојевити епител

Плочасто-слојевити епител може се наћи на лингвалној страни епиглотиса, горњим партијама ларингеалне стране епиглотиса, глотисној регији и у пределу предње комисуре и задњег аспекта глотиса.

Плочасто-слојевити (сквамозни) епител без орожавања састављен је од базалног слоја и слоја спинозних ћелија. Базални слој чини један ред ћелија величине 12-14 μ m, са великим једром и тамном базофилном цитоплазмом. Ове ћелије су орјентисане перпендикуларо на површину епитела (**Слика 4**).

Ћелије спинозног слоја карактеришу се округлим централно постављеним једром и уочљивим једарцем. Величине су од 12-14 μ m и формирају 5-20 ћелијских слојева. Ка површини епитела постају спљоштене и десквамирају се са површине **(12)**.

Транзициона зона

Транзициона зона између сквамозног и респираторног епитела налази се најчешће на гласницама и састоји се од цилиндричних ћелија које се постепено замењују мањим,

базалоидним, незрелим сквамозним ћелијама. Ова зона названа је и зоном незреле сквамозне метаплазије (13).

Лamina проприа

Лamina проприа се налази испод епитела и њене компоненте и структура су варијабилни у различитим деловима ларинкса. Сачињена је од растреситог везивног ткива, изводних каналића ларингеланих жлезда и лимфних нодуса.

Субепителне жлезде су дифузно распоређене у ларингеланој лузници, али су најбројније на вентрикуларним наборима, вентрикуло-сакуларном региону и у подручју епиглотиса. Велике групе могу се наћи и у пределу предње комисуре и у субглотису. На слuzници са сквамозним епителом, а нарочито на гласницама нема жлезданих орифицијума. Ларингелане жлезде су тубулоалвеоларне грађе, серомукозног типа. Од посебног значаја је структура ламине проприје у пределу слободне ивице гласница која се састоји из три слоја: површинског, средњег и дубоког слоја.

Површински слој (*Rajinkeov prostor*) састављен је углавном из аморфне материје која је веома растресита. Средњи слој ламине проприје углавном се састоји из еластичних влакана, а дубоки чине колагена влакна. Ова два слоја заједно формирају вокални лигамент, испод којег се налази вокални мишић (14,15).

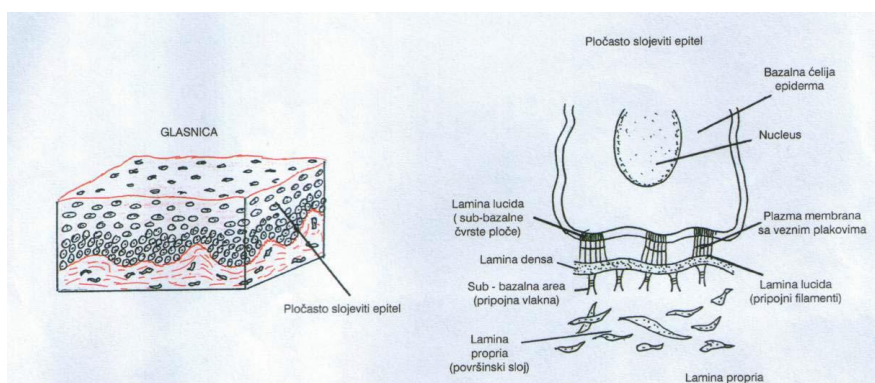
Веома је тешко дефинисати нормалну дистрибуцију респираторног и плочасто-слојевитог епитела, као и ширину транзиционе зоне. Дистрибуција сваког од типова епитела је веома промењива, нарочито у супраглотисном и субглотисном делу (12).

У ларинксу одраслих особа преобладајући је псеудослојевити трепљаст епител који се налази у доњим партијама ларингеалне стране епиглотиса, вентрикуларним наборима, вентрикулусима и сакулусима. Респираторни епител могуће је наћи на поду

вентрикулуса на различитој удаљености од слободне ивице гласница. Такође је преобладајући у субглотису, али острвца сквамозног епитела се често могу наћи у овом делу ларинкса, чак и у нормалним околностима (13).

Сви слојеви гласнице као и крвни судови су паралелни са слободном ивицом гласнице (15).

Слика 4. Хистологија гласнице, Мумовић страна 58



На рођењу, целокупна унутрашњост ларинкса је обложена респираторним цилијарним епителом. Касније делом бива замењена некератинизирајућим стратификованим плочастослојевитим (сквамозним) епителом. Сквамозни епител покрива целу лингвалну страну епиглотиса, горњу половину ларингеалне стране, ариепиглотске наборе и гласнице где има правилан распоред паралелан са површином гласнице.

Преостала слузница прекривена је псеудостратификованим цилијарним стубичастим епителом. Код старијих особа, а нарочито код пушача присутна је у зони цилијарног епитела местимична сквамозна метаплазија.

Хистологија гласнице зависи од узраста. Код новорођенчета ламина проприа није слојевита, вокални лигамент је неразвијен, а макуле су незреле. Потпуна слојевита структура запажа се са узрастом од 15 година, али сазревање настаје тек крајем адолесценције. Старењем површни слој ламине се повећава, еластична влакна атрофирају, колагена влакна задебљавају, влакна вокалног мишића атрофирају, смањује се волумен неуромускуларних веза (16).

Промене на гласницама су различите код жена у односу на мушкарце. Смањењем продукције полних хормона код жена појављује се едем у зони покроба што доводи до продубљивања гласа. Код мушкараца доминирају процеси атрофије што може довести до вокалне инсуфицијенције и до подизања висине гласа. Код оба пола вокални мишић губи своју масу што условљава код око 58% жена и 67% мушкараца овалну глотисну несклопивост. Уз појаву смањења дисајне подршке вокалном систему старачким променама респираторног тракта (емфизем) долази до старачких поремаћаја гласа – пресбифоније (17). При томе степен старачког оштећења гласа највише зависи од степена атрофије гласница.

Појава малигнух болести ларинкса је чешћа у старијем животном добу. Степен оштећења гласа после хируршких захвата ларинкса биће увећан и старачким променама гласа. Старење такође представља и отежавајући фактор у вокалној рехабилитацији.

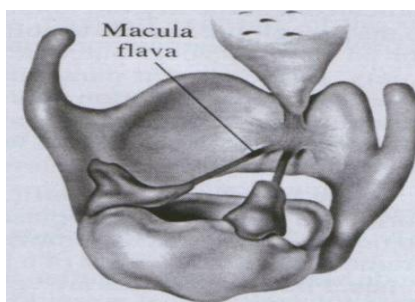
1.5.3. Хистологија предње комисуре

Предња комисура је посебан одељак ларинкса мезенхимног порекла. Има посебну хистолошку грађу. Док је предњи део гласница грађен из плочасто-слојевитог епитела који не орожава, епител предње комисуре је према *Michaels-и* (цит. *Станковић*, 1988) грађен из псеудослојевитог троредног епитела респираторног типа, субепителијални *Reinke*-ов простор је у овој зони знатно тањи, а фиброзна влакна *ламине-е проприје* граде лигамент предње комисуре (1, 18, 19) (слика 5).

\

Слика 5. Предња комисура

Zeitels 2002



Лигамент предње комисуре први пут помиње *Ridpath* још 1929. године, а детаљно описује *Broyles* 1943. године по коме и носи име. То је фиброзна трака дужине неколико mm, ширине око 1 mm. Између фиброзних влакана *Broyles*-овог лигамента налазе се крвни и лимфни судови. Еластична влакна су груписана у X- форми и латерално везана за дубоки слој *ламине-е проприје* што може представљати само у почетку баријеру туморском ширењу. За разлику од гласница у зони *ламине-е проприје* предње комисуре налазе се бројне тубулоалвеоларне жлезде које се често отварају субглотишно.

Најслабију тачку отпора туморском ширењу представља одсуство унутрашњег перихондријума тако да влакна *Broyles*-овог лигамента пенетрирају и досежу до спољног перихондријума.

1.5.4. Вибрација гласница

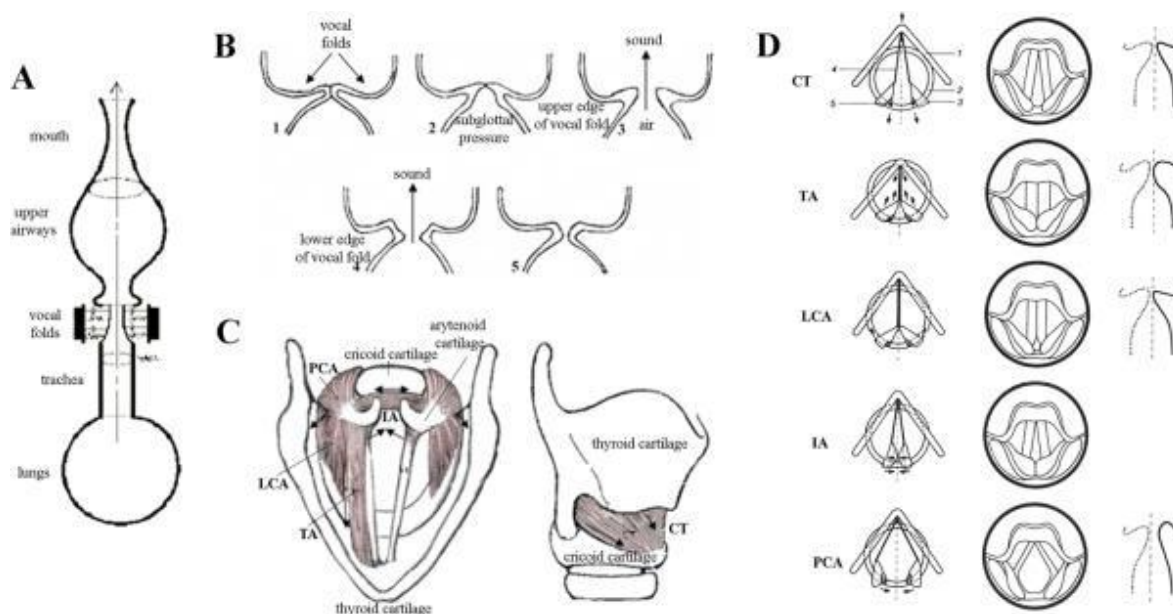
За продукцију гласа неопходно је да се покрене процес вибрација гласница и да настане путујући мукозни талас. Талас путује од доње ка горњој површини гласнице уз смењивање отворене и затворене фазе вибрација и формирања дуплих усана на гласницама уз брзе промене субглотишног притиска и брзе пулзације ваздушног стуба. Вибрацијом настаје основни ларингеални тон различитог интензитета и висине.

Вибрација гласница још увек није у потпуности разјашњена. Капиталним открићем *Farnsworth*-а 1940 г.(цитат *Мумовић*) који је ултра-брзом камером снимио вибрације гласница дошло се до сазнања о покретима гласница током циклуса вибрације. Каснија хистолошка испитивања и испитивања на моделима ларинкса, увођење видеостробоскопије *Kittel* (1977) и фотокимографије и *Gall* (1984) (цит. *Schutte* 1998) допринела су бољем разумевању механизма вибрације гласница **(20)**. У садашњем тренутку прихваћене су миоеластично-аеродинамичка теорија фонације и теорија хистолошке прилагођености процесу вибрације (тело –покрив теорија фонације).

Миоеластичном теоријом фонације наглашава се еластичност гласница и читавог ларинкса која се супротставља ваздушној експираторној струји, а када субглотични притисак надвлада тај отпор, наступа отварање глотиса. Проласком ваздуха еластичност гласница их поново враћа у затворену фазу вибрационог циклуса чиме субглотични притисак поново расте и циклус вибрација се понавља. *Tonndorf* 1929.г. допуњава ову теорију *Bernoulli-јевим* принципом који указује на специфичност еластичне цеви која осцилује при протоку ваздуха из зоне већег у зону мањег притиска. *Van den Berg* 1958. г. објашњава механизме фонације комбинованом миоеластично аеродинамичком теоријом фонације. *Hirano i Kakita* 1974.г. уводе концепт: тело-покрив, теорије вибрација гласница указујући на хистолошку прилагођеност гласница вибрационом механизму **(6, 15) (слика 6)**.

Слика 6. Шематски приказ циклуса вибрације гласница

(Kristina Simonyan and Barry Horwitz 2011.god)



Покров чини епител и површни слој *ламينا-е проприа-е*, а тело чини вокални мишић. Интермедијерни и дубоки слој *ламينا-е проприа-е* граде вокални лигамент и чине транзиционалну зону. Тело гласнице претежно условљава хоризонталне, а покров вертикалне покрете током вибрационих цикличних покрета гласница клизањем и померањем покрова преко вокалног лигамента и вокалног мишића - тзв. мукозни талас. И поред тога и даље постоје дилеме у погледу централне и периферне контроле вибрационог циклуса гласница. Биомеханичка својства појединих слојева гласнице утичу на покретљивост појединих слојева гласнице током циклуса вибрација. Мишићни слој гласница има активну, док остали слојеви активну и пасивну контролу. *Затворена фаза*, када су гласнице у блиском међусобном контакту и *отворена фаза* када су оне раздвојене. *Отворена фаза*, се дели на 2 подфазе: *подфазу отварања* и *подфазу затварања*. Праћење руба гласнице указује да је брзина отварања већа од

брзине затварање. За време фазе затварања посматрањем одозго могу се уочити у близини руба гласнице избочења слузнице која се називају горња и доња усна при чему доња постаје све израженија да би у тренутку апроксимације доњих усана започела затворена фаза вибрације. У затвореној фази усне гласница се одозго не могу уочити, али се контактне промене могу пратити електроглоотографијом.

У фази отварања доња усна је заклоњена горњом усном, да би у тренутку непосредно после максималног отварања доња усна постала видљива.

Основна фреквенција - fundamental frequency (FO), представља број циклуса вибрација у једној секунди. FO је већа што је висине гласа већа. Тај однос није линеаран. Код ниских тонова затворена фаза циклуса вибрација може да заузима временски половину и више вибрационог циклуса. Веома дубоки гласови могу имати продужену затворену фазу праћену са 2 отворене фазе вибрација дајући акустичку карактеристику гласа - *vocal fry* (F0-30Hz). Код виших гласова отворена фаза је дужа од затворене (21).

1.5.5. Промене у епителу ларинкса

Патохистолошки аспекти промена епитела

Епителне хиперпластичне ларингеалне лезије (ЕХЛЛ) представљају широк спектар промена које се карактеришу хиперплазијом епитела у коме се виде мање или више изражене структурне и целуларне абнормалности, док је базална мембрана очувана (12).

Лезије могу бити изолован клинички и/или патолошки ентитет, или могу бити удружене са различитим патолошким променама у субепителу (12). Ове промене су различитим класификацијама подељене у специфичне групе, што је засновано на њиховом патохистолошком изгледу и прогнози. Ниједан патохистолошки ентитет ларингеалних хиперпластичних лезија нема специфичну клиничку слику, тако да се

клинички не могу међусобно раздвојити, нити се могу раздвојити од малигних промена.

Постојеће знање о ларингеалном карциному, о могућностима лечења и последицама карцинома приморава нас да обратимо пажњу на његову превенцију и рано откривање. Најважније је откривање и евалуација лезија епитела које су назване преканцерозне лезије ларинкса. Преканцерозне лезије ларинкса се могу дефинисати као генетске промене у епителу ларинкса, са последичном променом морфологије епитела, које су на путу да постану, али не морају постати карцином (22). Те тврдње су базиране на претпоставци да су интраепителне хиперпластичне лезије почетна фаза, а инвазивни карцином је крај процеса карциногенезе - вишефазног процеса трансформације нормалних ћелија у карциномске.

Хиперплазија представља бенигну промену у којој епител постаје дебљи, али нема ћелијске атипичности. Ово задебљање је последица повећања броја у сквамозном и/или базалном слоју. Сквамозна диференцијација је очувана (23, 24).

Атипичност је постојање индивидуалних ћелијских абнормалности као што су: увећање једра, промена облика једра са уочљивим варијацијама у интензитету његовог бојења, повећање броја, величине и интензитета бојења нуклеолуса и повећање односа величине једра и цитоплазме (23, 24).

Дисплазија представља нарушавање архитектонике (грађе) епитела која је удружена са цитолошком атипичношћу ћелија које чине тај епител (24, 25).

Поремећај архитектонике (грађе) епитела је одступање од нормалне стратификације епитела (појава ћелија налик базалним у вишим слојевима епитела) и оријентације ћелија у појединим слојевима (у базалном слоју ћелије нису нормалне на базалну мембрану, већ су оријентисане под углом или паралелно са њом, а у вишим слојевима ћелије нису хоризонтално распоређене, већ се такође оријентисане под разним

угловима у односу на базалну мембрану), митозе се појављују на ненормалним местима унутар епитела (не само у базалном и супрабазалном слоју, већ и у вишим слојевима) (25, 26). Поједини аутори предлажу да се термин диспластични епител замени атипичним епителом који се сматра адекватнијим (12).

1.6. Историјат класификација епителних хиперпластичних ларингеалних лезија

Први приказ случаја леукоплакије ларинкса објавио је *Durant* (1880), који је описао беличасте промене уз малигну лезију гласница. *Pierce* 1920. године објављује први чланак о леукоплакији користећи израз „leukoplakia laryngis“.

Jackson је 1923. године увео концепт премалигне лезије епитела ларинкса. *Rubin* је 1910. године описао карактеристике премалигну епителних промена у цервиксу утеруса, а 1918. год, је употребио израз *carcinoma in situ* за ове промене (26, 27).

Broders (1932), описује *carcinoma in situ*, а *Graham* (1942) наглашава преканцерску природу кератозе и леукоплакије ларинкса. *Altman* са сарадницима (1952) и *Putney i O'Keefe* (1953) извештавају о првим студијама праћења пацијената са *carcinomom in situ* и кератозом ларинкса.

Многи аутори у ранијим истраживањима исти хистолошки налаз интерпретирају, класификују и лече на различите начине. Постоји више од двадесет класификација ларингеалних епителних лезија. Многе од њих су сличне и најчешће садрже три стадијума (групе). Укључивање више група у класификацију може довести до повећања субјективности и такође до погрешног тумачења епителних лезија (28,29).

Најчешће посматране морфолошке промене на основу којих је вршено класификовање у специфичне групе су: кератинизација на површини епитела, епителна хиперплазија, степен ћелијске атипичности. На основу ових критеријума наведених двадесетак класификација могу се поделити у три групе (30):

1. Прва група разматра само дебљину кератинског слоја (*Putney and O Keeefe 1953., McGavran et all.1960., Gabriel and Jones 1962.*).
2. Друга група посматра и степен целуларне атипичности, као и присуство и састав кератинског слоја (*Norris and Peal 1963., Crissman 1979., Goodman 1984.*).
3. Трећа група прати степен хиперплазије, степен ћелијске атипичности (*Klainsaser 1963., Kambič and Lenart 1971., Leroux-robert and Poncet 1974., Sugar 1976., Henry 1979., Heellquist et all.1982., Lubsen and OldeKalter 1992.*)

Најчешће су коришћени критеријуми који су слични критеријумима за градирање епителних лезија у цервиксу утеруса **(24, 28)**.

Новија истраживања епидемиологије и молекуларне биологије ларингеалне и цервикалне епителне лезије показују значајне разлике у етиологији компарабилних промена ова два региона па систем класификације интраепителних лезија цервикса није у потпуности одговарајући модел за сличне промене ларингеалног епитела **(31-34)**. Ларингелана слузница је мање приступачна од цервикса за пажљиву анализу и биопсију. Такође не постоји интервенција на ларингеалној слузници која би одговарала конизацији цервикса којом се уклања целокупна промена и тиме смањује потреба за разликовањем потенцијално малигног од преинвазивног карцинома цервикса. Ова разлика је веома важна у ларинксу где се ове две лезије различито третирају.

Следећи захтев, нарочито битан за ларингеалне лезије, али не и за цервикалне, је разликовање бенигних од потенцијално малигнух промена, чиме би се проценила даља потреба за даљим хируршким интервенцијама и чак редуковао број биопсија **(22, 31)**.

Данас су у широкој клиничкој употреби две класификације ларингеалних епителних промена: Класификација Светске Здравствене Организације **(34-36)** и Љубљанска класификација **(31, 38)**.

1.6.1. Класификација Светске Здравствене Организације

Класификација Светске Здравствене Организације разликује четири категорије ларингеалних епителних лезија (39)

1. *Сквамозна хиперплазија* се карактерише задебљањем плочасто–слојевитог епитела као последице повећања броја ћелија. Ово повећање броја ћелија може бити у спинозном слоју (акантоза) и/или у базалном/парабазалном слоју ћелија. Нема ћелијске атипичности. Архитектоника епитела је очувана. Стратификација епитела је регуларна.

2. *Лака дисплазија* се карактерише променама архитектонике која је ограничена на доњу трећину епитела. Неколико митоза нормалног изгледа могу се наћи у парабазалном слоју. У вишим слојевима ћелије су уредне матурације и стратификације. Постоји и ћелијска атипичност, у смислу малих нуклеарних абнормалности које се примећују у доњој трећини епитела.

3. *Средње изражена дисплазија* карактерише се поремећајем архитектонике епитела који обухвата и средњу трећину епитела, док је горњим слојевима очувана матурација и стратификација епитела. Нуклеарне абнормалности су много уочљивије (промене облика једра, увећање једра, хиперхромазија). Нуклеолуси су проминентнији. Митозе су бројније у парабазалном и средњем слоју епитела, али нема абнормалних митоза. У тим лезијама често се налази кератоза, која нема утицаја на класификацију лезије.

4. *Тешка дисплазија* као основну карактеристику има поремећај епителне архитектонике која обухвата више од две трећине епитела, а постоји и ћелијска атипичност. У епителним ћелијама се виде упадљиве нуклеарне абнормалности и губитак матурације. Чест је нуклеарни полиморфизам, док неке ћелије могу имати неправилна једра. Митозе се налазе високо у епителу и могу се наћи и атипични облици митоза. Често постоји кератоза.

5. *Karcinoma in situ* теоријски представља малигнитет без инвазије. Није га могуће увек морфолошки препознати. Препоручени критеријуми за дијагнозу су: читава, или скоро читава дебљина епитела са архитектонским абнормалностима и израженом атипичном ћелија. Неправилне митотске фигуре и абнормалне митозе у површним слојевима епитела.

1.6.2. Љубљанска класификација

Kambič i Lenart узели су у обзир примедбе да лезије у ларинксу нису исте као лезије у цервиксу утерусу, па су дизајнирали класификацију сходно клиничким и хистолошким специфичностима ларинкса. Ова класификација је презентована у Љубљани 1996. године (38).

1. Патохистолошки систем Љубљанске класификације садржи четири групе :
2. Једноставна хиперплазија (*hyperplasia simplex*)
3. Абнормална хиперплазија (базално/парабазална хиперплазија – *hyperplasia abnormalis*)
4. Атипична хиперплазија (*hyperplasia atypika*)
5. *Carcinoma in situ*

Прве две промене су бенигне, трећа је потенцијално малигна, а четврта представља карцином без инвазије.

Општи принципи класификације Љубљанске класификације за све групе су:

- Задебљање епитела може бити униформно, ирегуларно или у облику трака. У мањем броју случајева епител може бити тањи него нормално.
- Кератинизација на површини епитела често постоји, али нема утицаја на категоризацију.

- Базална мембрана је строго очувана у свим групама, без доказа о минималној инвазији.

Једноставна хиперплазија

То је бенигни хиперпластични процес са задржавањем нормалне структуре ларингеалног сквамозног епитела. Критеријум је: задебљање епитела као резултат увећања спинозног ћелијског слоја. Ћелије базалне и парабазалне регије остају неизмењене. Нема ћелијске атипичности и ретке, регуларне митозе могу се наћи у базалном слоју.

Абнормална хиперплазија

У литератури новијег датума користи се и назив базална/парабазална хиперплазија ћелија. Дефинише се као бенигно задебљање базалног и парабазалног слоја у доњим партијама епитела, док су горњи делови непромењени, садржавајући неизмењене спинозне ћелије. Парабазалне ћелије имају нешто више цитоплазме него оне у базалном слоју. *Критеријум је* : задебљање епитела као последица повећања броја базалних и парабазалних ћелија тако да оне заузимају до половине дебљине епитела. Задебљан базални и парабазални слој ћелија карактерише се ограниченим увећањем једра и сачуваном равномерном дистрибуцијом хроматина. Регуларне митозе увек су у базалном или парабазалном делу. Карактерише се благим прелазом од епитела сачињеног од базалних ћелија, које су поређане управно на базалну мембрану, до виших слојева где су спинозне ћелије оријентисане хоризонтално у односу на базалну мембрану (25).

Атипична хиперплазија

Ова група сматра се потенцијално малигном, карактерише се генетским и морфолошким променама епителних ћелија које су на путу да постану, али не морају се развити у карцином. *Критеријум је*: стратификација је још увек очувана. Ћелије су

перпендикуларно оријентисане према базалној мембрани, једра многих од њих су лако до умерено атипична: увећана су, ирегуларних контура, са значајним варијацијама у интензитету бојења, често хиперхроматична. Једарца су бројнија, већа су и интензивније су обојена. Повећан је однос једро/цитоплазма. Овај тип епитела заузима доњу половину или већи део дебљине епитела. Повећан је број митоза, које се обично налазе у доње две трећине епитела, иако се ретко могу наћи и у вишим деловима. Ретко су абнормалне. Дискератотичне ћелије су бројне у читавом епителу. Могу се наћи апоптотичне ћелије, које су мањег дијаметра, са хијалином еозинофилном цитоплазмом (Сиватова телашца). Могу се разликовати две подврсте атипичне хиперплазије:

1. **Базални ћелијски тип**, који је учесталији, без интерцелуларних бодљи и без еозинофилије цитоплазме, и
2. **Спинозни ћелијски тип**, који је ређи, са интерцелуларним бодљама и појачаном еозинофилијом цитоплазме. Ове ћелије могу бити постављене хоризонтално у односу на базалну мембрану.

Carcinoma in situ

Овај термин користи се за лезије које показују карактеристике карцинома без инвазије.

За дијагнозу те лезије користе се следећи морфолошки критеријуми:

1. Губитак стратификације читаве дебљине епитела. Површина епитела може бити прекривена са три до пет слојева хоризонталних кератинизованих ћелија. Њихово присуство нема утицаја на дијагнозу.
2. Постојање ћелијских алтерација које се налазе и у атипичној хиперплазији, али по правилу су значајно већег степена. Епителне ћелије могу имати све карактеристике инвазивног планоцелуларног карцинома.

3. Митотске фигуре су многобројне и виде се целом дебљином епитела, често више од пет на једном пољу великог увељчања.

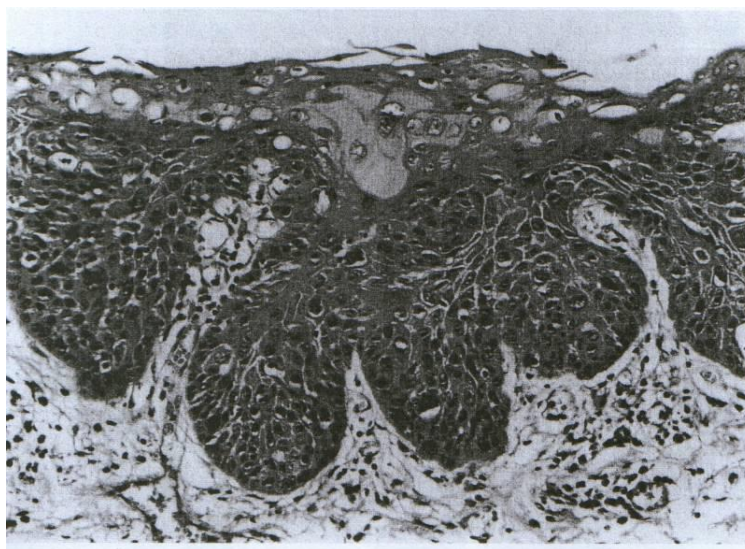
Сиватова телашца и дискератотичне ћелије су такође присутне, често у великом броју.

У *carcinoma in situ*, као и у атипичној хиперплазији постоје две подврсте:

базални ћелијски тип, и спинозни ћелијски тип (22).

Љубљанска класификација се разликује од других класификација јер прави разлику између бенигну хиперплазија базалног и парабазалног слоја (абнормална хиперплазија) и потенцијално малигне (атипичне хиперплазије), затим прави разлику између *carcinoma in situ* и атипичне хиперплазије. (слика 7).

Слика 7. *Carcinoma in situ* - Barnes L. - 2001. - str. 160



Љубљанска класификација, за разлику од других, не везује појаву површинског кератинског слоја са малигну алтерацијом епитела који се налази испод кератинског слоја. Поређење ове две класификације приказано је у табели бр 1.

Табела бр 1. - Поређење класификација интраепителних промена ларинкса: Светске Здравствене Организације и Љубљанске класификације:

Класификација СЗО-2005	Љубљанска класификација сквамозних интраепителних лезија(СИЛ)
Сквамозна хиперплазија	Једноставна хиперплазија
Лака дисплазија	Абнормална (базално/парабазална) хиперплазија
Средње изражена дисплазија	Атипична хиперплазија
Тешка дисплазија	Атипична хиперплазија
Carcinoma in situ	Carcinoma in situ

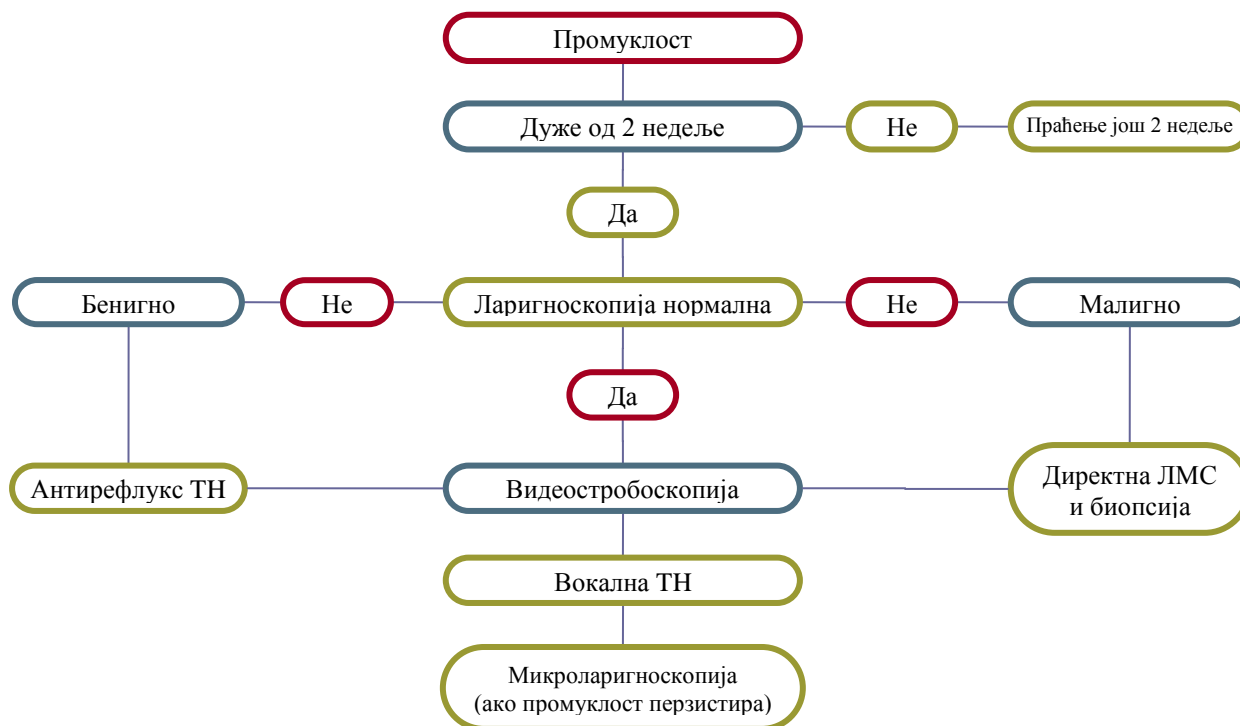
1.6.3. Дијагностика промена на ларинксу

Дијагноза се поставља на основу анамнезе, клиничке слике, клиничког и фонијатријског прегледа, као и ендовидеостробоскопског налаза ларинкса.

Анамнеза:

Промуклост је веома важан симптом карцинома ларинкса који се не сме занемарити.

Она је увек сигнал да се нешто дешава на гласницама. Експертски водич дијагностике дисфонија под покровитељством Америчке Академије за оториноларингологију и хирургију главе и врата предлаже следећи алгоритам у третману дисфоније **(6)**:



Ларингомикроскопија са биопсијом је златни стандард и стандардни метод дијагностике и третмана преканцерских промена и почетног карцинома ларинкса .

У широј употреби су флексибилна и ригидна ендовидеостробоскопија.

1.7. Хронични ларингитис

Хронични ларингитис је дуготрајни запаљенски процес слузнице ларинкса. Ларингитис се сматра хроничним уколико траје дуже од 3 месеца. Односи се на инфламаторни процес који одређује неповратне промене на слузници ларинкса. Представља актуелну тему за медицинске стручњаке пре свега због новоидентификованих етиопатогентских фактора који се односе на промене у квалитету радне и животне средине (механичке, хемијске иритације, пушење, алкохол...). Нема прецизних података о учесталости, али доминира мушки пол 2:1, мада се тренд мења због све већег броја жена пушача и њихово укључење у рад и активности са присуством механичких и (или) хемијских иритација.

Најчешће су погођени одрасли пацијенти око шесте деценије живота. Главни и најчешћи симптом је промуклост, затим кашаљ, прочишћавање грла (нахракивање), дисфагија, одиофагија (нарочито код присуства гастроезофагелне болести)...

Присуство бронхијалне астме је упозорење за лекара да због дисфункције активатора гласа, као и примене локалне терапије (пумпице...) може доћи до дуготрајног оштећења слузнице ларинкса.

Узроци настајања овог обољења могу бити следећи:

- чести недовољно лечени акутни ларингитиси,
- дисање на уста због опструкције носа (девијација септума, аденоиди), хроничне инфекције горњих и доњих респираторних путева (хронични ринитиси, фарингитиси и синуситиси, бронхијална астма, хронични бронхитиси, бронхијектазије и др);
- хронична иритација изазвана удисањем загађеног ваздуха (дим, прашина, индустријска метална прашина, разне хемијске супстанце и др);
- злоупотреба дувана и алкохола;
- професионална преоптерећеност гласа;
- обољења бубрега, јетре, дијабетес;
- конституционална склоност.

Према клиничкој слици и хистопатолошком налазу обољење се дели на **(6, 15):**

- *Laryngitis chronica catarrhalis*
- *Laryngitis chronica hiperplastica*
- *Laryngitis chronica atrophicans*

Могући су прелазни облици, а често и у истог болесника поједини делови показују различиту хистолошку слику.

Laryngitis chronica catarrhalis

Болест почиње промуклошћу различитог интензитета коју прати сув кашаљ и осећај сувоће и печења у грлу. Индиректна ларингоскопија показује да су обе гласнице едематозне или сиво-црвене боје с проширеним крвним судовима. Остали делови слузнице ларинкса су непромењени или хиперемични каткад с појачаном секрецијом.

Laryngitis chronica hiperplastica

Болесници се жале на сличне тегобе као код хроничног катаралног ларингитиса, само што је промуклост много израженија. Индиректним ларингоскопским прегледом констатују се дифузне или локализоване промене на слузници ларинкса. Гласнице су сиво ружичасте, вретенасто задебљане, најчешће суве. Понекад су им слободне ивице назубљене, а горња површина посута неравномерно распоређеним задебљањима слузнице. Сличне промене могу се видети на осталим деловима слузнице ларинкса.

У одмаклом стадијуму болести виђају се беличасте веће или мање промене на гласницама.

Лечење се састоји у отклањању егзогених и ендогених узрока запаљењског процеса (уклањање из загађене средине, лечење носа, ждрела и др). Примењују се аеросол-терапија (пантенол, антихистаминици...) и инхалација физиолошког раствора и алкалних минералних вода. Код едематозних ларингитиса на алергијској основи примењује се кортизонска терапија. При јаче израженој хиперплазији или едему гласница могу и у ларингомикроскопији да се одстране те промене.

Органске промене код хроничних ларингитиса доводе до поремећаја фонацијских аутоматизама, односно до поремећаја функције фонације. Због тога после лечења хроничних ларингитиса треба да следи фонијатријска рехабилитација гласа. У случајевима када постоји и најмања вероватноћа да промене побуђују сумњу на

малигну алтерацију, потребно је извршити ларингомикроскопски преглед, при коме би се суспектна промена или одстранила у целости или би се узела биопсија. У процени процеса на гласницама треба користити стробоскопију, којом се код почетних и најмањих карцинома открива адинамични сегмент (одличан показатељ места за биопсију) или одсутност вибрација гласница.

Laryngitis chronica atrophicans

Ова врста ларингитиса представља хронични атрофични процес слузнице ларинкса, који је обично удружен с озеном или другим атрофичним променама у носу и ждрелу.

Настаје спуштањем процеса из горњих дисајних путева или је последица дуготрајног рада у просторијама са загађеним ваздухом (индустријска прашина, гасови и друге егзогене ноксе).

Болесници се жале на промуклост, сувоћу и печење у грлу. Повремено избацују сув, лепљив секрет или сасушене крусте. Ако се у ларинксу и трахеји створе веће крусте долази и до отежаног дисања.

Индиレクトном ларингоскопијом констатује се сивкасто-ружичаста, сува слузница, која је местимично прекривена сасушеним секретом. При фонацији се види овални простор међу гласницама, што је знак недовољне оклузије гласница услед мишићне парезе.

У лечењу се примењују средства која ће да овлаже слузницу ларинкса и да олакшају избацивање круста ако су присутне (аеросол-инхалације). Треба лечити промене у носу и ждрелу, а болесника уклонити с радног места са загађеним ваздухом.

1.8. Историјат стробоскопије

Концепт стробоскопије није нов. Историја коришћења стробоскопског извора светлости у фонијатрији датира од увођења ларинкског огледала, (*Manuel Garsija*, 1855) (15). *Ertel* (1878) уводи примену стробоскопског светла у ларингологију. Од тада ова метода се константно усавршава. Пионири модерне ларингостробоскопије су: *Dr JV van den Berg* са универзитету у Гронингену, *dr Rolf Timke* са Универзитету у Хамбургу, *Dr Hans fon Leden* са универзитету у Калифорнији и *dr Elimar Schonharl* који је у Ерлангеру 1960. године написао прву књигу о стробоскопском прегледу ларинкса. Каснијим развојем аудио и видео технологије, достигнућима у оптичкој резолуцији и открићем фиброоптик светла, добијене ендовидеостробоскопске слике су јарких боја и увећана су 4-5 пута. Видеостробоскопска јединица се састоји од стробоскопског извора светлости, микрофона, видео камере, ендоскопа и видео рикордера. Стробоскопски преглед може се извршити помоћу ригидног или флексибилног ендоскопа, а сваки има своје предности и недостатке.

Флексибилна ендоскопија је идеална за посматрање ларинкса из различитих углова, али недостатак јој је да је светло ниског интензитета које се преноси кроз дуги флексибилни кабал, до врха уског ендоскопа.

Ригидна ендовидеостробоскопија би по правилу требала да претоди флексибилној стробоскопији. Ендовидеостробоскопско светло битно побољшава прецизност прегледа, омогућава преглед када је индиректном ларингоскопијом немогуће прегледати ларинкс. У идеалним условима практично свака ординација би требала да има овако важан инструмент, који побољшава прецизност прегледа и омогућава детаљно праћење вибраторних способности посматраних гласница, што је нарочито значајно код праћења и евалуације терапијских резултата код хроничног ларингитиса.

Недавна истраживања говоре да је примена *Mallampati* систем класификације (која се користи за предвиђање лакоће интубације), корисна и за предвиђање адекватности ригидне ендоскопије.

Бодовање *Mallampati* класификације (слика 8):

Класа 1 : Пуна видљивост крајника, ресица и меко непце

Класа 2: Видљивост тврдих и меког непца, горњи део крајника и ресице

Класа 3: меко и тврдо непце и ресица основа су видљиви

Класа 4: Само тврдо непце видљиво

Слика 8: Mallampati klasifikacija (ADAM)



Ендовидеоларингостробоскопија побољшава прецизност прегледа , омогућава преглед ларинкса и у случају када је индиректна ларингоскопија неизводљива, на минимум своди могућност грешке, тако што открива органске лезије у случају постављења дијагнозе функционалне дисфоније, разликовање нодула, полипа , циста, такозваних контактних лезија, разликовање анкилозе крикоаритеноидног зглоба и парализе гласница и оно што је далеко најважније омогућава рано откривање малигних лезија. Овом методом се може проценити и еластичност гласница, регистрањем присуства и квалитета такозваног мукозног таласа, што представља оптички феномен кретања (клизања) покрива (епител + површна ламина проприја) гласнице преко тела гласнице.

Посебно нас интересују арее или тачке одсуства мукозног таласа, што је еквивалентно такозваном адинамичном или невивбрирајућем сегменту, као сигналу упозорења који захтева неодложну хистопатолошку верификацију. Ово уједно сматрамо најважнијим циљем сваког ендовидеоларингостробоскопског прегледа.

Велика вредност је у могућности архивирања снимка, што омогућава конзилијарну дијагнозу, евалуацију терапијских резултата, едукативни значај како према пацијенту, тако и у образовном домену **(40, 41)**.

Стробоскопија представља оптички метод посматрања сукцесивних брзих покрета гласница који се не виде голим оком. Импулсни извор (испрекиданог) стробоскопског светла се користи за осветљавање сегмената покрета гласница. Стробоскопско светло може бити синхроно или асинхроно са фреквенцијом основног тона тако да се из великог броја слика добија успорени приказ кретања - *slow motion*. **(42)**. *Slow motion* слика је илузија континуиране слике јер брзину вибрација не мења стробоскопско светло, из великог броја слика добија успорени приказ кретања (*slow motion*) који представља појединачне слике које су посматране. Слика која је примљена на мрежњачи задржава се на њој још око 0,2 секунде, па интервал који је непходан да би око регистровало две узастопне слике износи 0,2 секунде. *Talbotov* закон објашњава, да се не могу перципирати више од пет различитих слика у секунди. Уколико овај временски интервал буде краћи, број слика у секунди је већи, па долази до сливања у јединствену слику. Важно је имати на уму да не постоји стриктна корелација између посматраног обрасца вибрација гласница и постојећег патолошког стања **(15)**. До промене стања ткива долази у покрову епитела гласница што доводи до повећања крутости гласница. Образац може варирати у зависности од степена патолошких промена ткива. Продужена је отворена фаза циклуса вибрација, сужене амплитуде вибрација, редукован мукозни талас, а вибрације могу бити регуларне, повремено

ирегуларне или ирегуларне. Мукозни талас зависи од величине амплитуде вибрација. Он је редукован или се губи са повећањем крутости гласнице (као код хроничног ларингитиса).

Карцином настаје у покрову (епителу) гласнице. Она вибрира асиметрично и ирегуларно, а мукозни талас се прво смањује, а потом и нестаје, а на крају долази до потпуне вибрацијске непокретности. Авибрирајућа гласница указује на могућу карциномску лезију, а фиксација гласнице указује на дубоку инвазију мишића ларинкса. Док је задњи део гласнице инвадиран, фиксација гласнице може бити резултат инвазије аритеноидне или крикоидне хрскавице или крикоаритеноидног зглоба. Фиксација гласнице индикује да је мишићни слој инвадиран и (или) да је тумор раширен ван кларинкса, кроз хрскавицу или крикотироидну мембрану.

Златни стандард за дијагнозу карцинома гласница јесте микроларингоскопија са бипсијом и хистопатолошком верификацијом ткива, али је значај ендовидеостробоскопије велики због клиничког посматрања обрасца вибрација гласница уколико постоји или евентуалног постојања адинамичног сегмента.

Новије дијагностичке методе су аутофлуоресценција, контактна ендоскопија и компактна ендоскопија која комбинује аутофлуоресценцију и контактну ендоскопију **(43)**.

Биопсија промене и хистолошка верификација су основе дијагностике, а нове технике имају за циљ да се током ларингомикроскопије лакше одреди постојање и проширеност епителне промене и олакша доношење одлуке о томе када и шта треба биоптирати.

1.9. Терапија лезија ларингеалног епитела

Стандардна терапија промена ларингеалног епитела је екцизиона биопсија са микрофлап екцизијом или аблација ласером. Мање промене је боље третирати стандардним микрохируршким инструментима (44). За макроскопски суспектне промене потребно је уклањање целе промене, која се адекватно оријентише и припрема за серијско сечење. Случајеви једноставне и базалне/парабазалне хиперплазије не захтевају даљи третман након екцизионе биопсије. Строго се саветује одстрањење могућих штетних утицаја средине (пушење, иританси). У случају појаве нове лезије, потребна је поновити екцизију (12, 25).

Лечење преканцероза је и даље слично ходању на оштрици ножа. С једне стране најбољи тренутак за лечење не би смео да се пропусти због неадекватног поступка, а са друге стране интервенција не сме бити превише радикална да непотребно оштећује функције. Ларингомикроскопија и микрохирургија са екцизијом микрофлапа стандардним инструментаријумом или ласером је терапија избора уз учестале контролне прегледе (18, 37).

Терапија *carcinoma in situ* је хордектомија ласером или отвореним приступом. Операција ласером има своје предности - лакша процедура, контрола крварења, мањи едем, бољи функционални резултати. Радиотерапија се може користити у лечењу пацијената са *carcinoma in situ*, што није без ризика од постирадијационих компликација и индукције новог примарног тумора. Главна предност радиотерапије је бољи квалитет гласа (26, 45-47). Такође је индикована у случају рекурентности *carcinoma in situ* након микрохирургије и када микрохирургија није могућа (18).

Нови тренд у терапији интраепителних промена ларинкса је развој биохемопреентивне стратегије, коришћењем фармаколошких или природних

препарата чиме би се редуковала малигна алтерација код појединаца са високим ризиком од развоја инвазивне болести (47).

Радови *Lentsch-a* и других аутора показали су да је комбинација 13-цис ретиноичне киселине интерферона-алфа и алфа-токоферола ефикасна у лечењу средње изражене и тешке дисплазије и у превенцији даљих лезија (43, 46, 48, 49-54).

У литератури се могу наћи и подаци о фотодинамској терапији, која је занована на коришћењу фотосензитивних лекова у селективној идентификацији и уништавању промењних ћелија (43, 55-57).

Када се одговарајуће супстанце унесу у организам, акумулирају се у већем степену у малигну него у нормалном ткиву. Супстанца је инактивна док се не изложи дејству ласера. Ласерски зраци узрокују фотохемијску реакцију са продукцијом кисеоничних радикала који уништавају промењену ћелију без ефекта на околно нормално ткиво.

1.10. Фактори ризика у настанку карцинома ларинкса

Међу факторе ризика за настанак карцинома ларинкса водећи значај има употреба дувана, алкохола и њихова комбинација где постоји потенцирајући штетни ефекат израженији у корист пушења (6). *Maier* (1990) на узорку од 200 оболелих од карцинома главе и врата у поређењу са 800 здравих налази сигнификантно присуство следећих фактора ризика: 2х чешће присуство конзумирања алкохола и дувана који имају синергистичко дејство, 2х чешће су неожењени или разведени у групи оболелих, постоји нижи ниво образовања и дуготрајна изложеност цементној прабини (58). *Mendenhal* (1999), сумирајући бројне студије наводи снажну повезаност карцинома ларинкса са: пушењем, (укључујући и пасивно пушење), злоупотребом алкохола, продуженом експозицијом фосилним горивима и хемикалијама као што су никал и азбест, ларингеалном папиломатозом и лошим социо-економским условима.

Са друге стране исхрана богата воћем и поврћем удружена је са ниском инциденцијом карцинома ларинкса доводећи то у везу са заштитном улогом витамина А и С. Наводи се поред тога протективни утицај тамнозеленог и жутог поврћа, и јужног воћа, банана, бресака и крушака (59).

Lee (1999) помиње професионалне иритансе као што су дрвна, метална, текстилна, угљена прашина, нафталин, азбест, сумпорна киселина и радијација као могуће факторе ризика. Исти аутор наводи да зрачна терапија лимфома, карцинома штитне жлезде и папиломатозе може после 25 –30 година провоцирати настанак карцинома ларинкса (60).

У периоду после бомбардовања 1999. године сигнификантност је уочена и у погледу присуства хемијске иритације.

Wilson (2005) наводи да фактори ризика могу бити: генетски фактори, исхрана, локални иританси слузнице, вируси (папилома вируси), ацидна, пепсинска или друга хронична ларингеална инфламација (61).

1.10.1. Пушење

1910. године долази до наглог развоја дуванске индустрије и од тог периода бележи се пораст малигних обољења дисајних путева. Како наводи *Barnes* (2001), дуван садржи неколико хемијских карциногена међу којима су најпознатији бензопирени и нитрозамини (62). Степен могуће карциногености се доводи у везу са дозом, али постоји индивидуална преосетљивост у смислу генетске варијабилности у метаболисању дуванских карциногена. Такође постоје полне разлике у метаболисању-жене су осетљивије. У односу на локализацију штетнији ефекат је запажен у ларинксу него у усној шупљини. Пушачи цигара и лула су такође под великим ризиком -12 пута већим од непушача (63). Ушмркивање посебних облика дувана поспешује депозицију

карциногена (полонијума 210 и нитрозамина) у усној шупљину и даје 50 пута већи ризик од карцинома ове регије, као и већи ризик настанка фарингеалног карцинома.

Марихуана (обично удружена са конзумирањем алкохола и дувана), како се сматра, има још јачи карциногени ефекат и израженији на горњим дисајним путевима.

Метаболисање дуванских карциногена је омогућено посредством ензимских система цитохрома П450 и глутатион-С-трансферазе. Активирани карциногени формирају комплексе са ДНК ћелија који се називају ДНК-адукти. Они се затим умећу у транскрипцију ћелијске ДНК која води мутацији. ДНК-адукти делују на специфичне хромозомске зоне као што су: 1, 3p и 11q. Најчешће генетске абнормалности удружене са јаким пушењем су: мутација Тр 53 гена; оверекспресија p21 РАС и амплификација хромозома 11q13.

Велики број студија потврђује ове чињенице:

Митровић (2002) – у свом испитавању тумора гласница налази да 80% оболелих су пушачи, а 75% болесника пуши дуже од 20 година.**(64)**. *Duofor* у свом истраживању карцинома ларинкса од 118 оболелих налази само 2 непушача **(65)**. Међутим, аустријски аутори истичу да од 1980-их, учесталост карцинома гласница у Француској константно опада код мушкараца, а повећава се код жена. Главни фактор ризика је пушење, алкохол је мање уплетен у карциногенезу карцинома гласница у односу на друге структуре ларинкса и екстраларингеалне локализације малигнома **(66)**. *Laccourreue* налази да 98,5 % оболелих од карцинома ларинкса су пушачи који конзумирају 20-130 кутија цигарета годишње **(67)**.

Brouha (2005) - 90 % оболелих од карцинома ларинкса су пушачи. Прекид пушења не може бити сигуран у погледу карциногенезе и може заварати пацијента. Имајући у виду чињеницу да су 90% пацијената са карциномом аеродигестивних путева пушачи или су били пушачи, прекид пушења и преванција су императив **(68)**.

1.10.2. Алкохол

Митровић налази да су 62,5 % оболелих од тумора гласница они који интензивније узимају алкохол, а око 35 % оболелих конзумира алкохол дуже од 20 година (64). Пораст броја оболелих од карцинома главе и врата условљен је већом употребом алкохола (68).

У студији *Laccourreye O* где је испитивано 135 пацијената са карциномом ларинкса - 91% пацијената конзумирао је умерено, јако или веома јако алкохолна пића (67).

1.10.3. Гастроезофагеални рефлукс

Гастроезофагеални рефлукс је дефинисан као ретроградни ток гастричног садржаја у једњак. Има за последицу класичне симптоме као што су пироза (горушица) и регургитације које дају клиничку слику ГЕРБ-а (гастроезофагеалне рефлуксне болести). Мања група пацијената показује екстраезофагеалне знаке болести који носе назив ларинго-фарингеални рефлукс (ЛФР). Симптоми ЛФР синдрома су: промуклост, кашаљ (често ноћни), глобус фарингеус, бол у грлу, прочишћавање грла и нахракивање, сливање секрета. Локални знаци ЛФР синдрома су најчешће: еритем и едем, а касније хипертрофија слузнице задњих делова ларинкса, односно зона аритеноида, вокалних наставака и задње трећине гласница, интерари-пахидермија, ретко еритем читавог ларинкса (69, 70).

Нађено је израженије присуство екстраезофагеалних од езофагеалних симптома код аденокарцинома једњака. Због тога се намеће питање повезаности ЛФР са карциномом ларинкса. Експериментално је потврђена повезаност рефлукса са грануломом гласница на псима. Међутим, још увек нема довољно контролисаних студија које потврђују допринос ацид-индуковане или пепсин-индуковане хроничне ларингеалне инфламације у карциногенези малигнома ларинкса (61).

Могући су следећи утицаји:

- 1) Директни утицај рефлуксног садржаја ремети заштитне механизме слузнице.
- 2) Металоензими (карбоанхидразе) подстичу ћелије епитела ларинкса на лучење бикарбоната у екстрацелуларни флуид. Ово је посебно изражено у задњим деловима ларинкса где је појава карцинома ларинкса ретка. Одсуство ове одбране у предњим партијама ларинкса је можда разлог за чешћу појаву карцинома у овој регији.

Индиректно дејство рефлукса је рефлексно условљено. Горњи езофагеални сфинктер поседује одређени тонус мировања, али реагује контрактилним рефлексом на регургитацију.

Ulualp, наводи да сувише честе регургитације доводе до поремећаја аферентне сензорне стимулације и поремећаја овог заштитног рефлексног механизма. Поремећај овог механизма је присутан и постоперативно код већине ларингектомисаних пацијената. Испитивање ЛФР проксималном и дисталном пробом, доказивањем више од 4 рефлуксне епизоде током 24 часовне РН- метрије није довољно да би се доказало присуство неацидних форми рефлукса. Потребна је детекција пепсина, жучи као и мерења промена интралуминалног притиска, али су ове методе још у развоју (71).

На студији од 10 000 пацијената са ларинкса–рефлукс је пронађен код 55% пацијената који су пушачи и око 48 % оних који не пуше са Са ларинкса (72).

1.10.4 Вирусна инфекција

Хумани папилома вирус – ХПВ

ХПВ је узрочник бенигне папиломатозе респираторног тракта (примарно ХПВ типови 6 и 11). После иницијалне инфекције (често током порођаја) може да пређе у латентну из које касније може да се развије папиломатоза. Поједини типови ХПВ 6, 11, 16, 18, 31, 33 и 45 имају малигни потенцијал уз садејствујуће факторе везане за смањене одбрамбене факторе слузнице или утицај карциногена. Верукозни карцином и тонзиларни карцином могу настати и без претходне бенигне папиломатозе. Малигна алтерација ларингеалне папиломатозе се везује за типове 6 и 11, али су код Са ларинкса нађени и типови 16 и 18. Присуство вируса је доказано према различитим студијама код 16-54 % оболелих од Са ларинкса, али је латентна инфекција нађена и у здравом ткиву.

Злоупотреба дувана као и радијација могу погодовати малигној конверзији **(73)**.

Малигна конверзија се догађа и после 20 година латентног периода након зрачне терапије папиломатозе ларинкса те је она сада строго забрањена. *Hofman* и сарадници сматрају да карциномској пролиферацији доприноси продукција Е6 и Е7 протеина који инактивирају тумор-супресорске гене ћелија слузнице домаћина (Р6 и Тп 53) стварајући комплексе. Он налази присуство вируса у примарном тумору - 63%, и регионалним метастазама - 39 %, најчешће типова 16 и 33 **(74)**.

Улога других потенцијално канцерогених вируса као што су херпес и ЕБВ није довољно проучена осим што могу као и ХПВ допринети генској нестабилности.

1.11. Молекуларна патологија ларинкса

Идентификована су четири типа гена која су укључена у молекуларни настанак рака гркљана и то:

- тумор супресорски гени
- онкогени
- фактори раста и рецептори
- гени метастазирања

1.11.1. Тумор супресорски гени

Они чине важан фактор у регулацији ћелијског раста, ћелијској пролиферацији, диференцијацији. У људском геному постоје најмање три зоне које садрже тумор супресорне гене.

Мутација ових гена, која може бити егзогена или ендегена, узрокована карциногенима доводи до губитка заштитног дејства туморске супресије. У зони леукоплакије могу се наћи мутације ових гена.

Тр 53 је најчешће мутиран ген у хуманој популацији који води до онкогенезе. Лоциран је на хромозому 17. Присуство мутираног Тр 53 у планоцелуларном дисплатичном епителу, указује да је ова генетска промена могући рани фактор настанка карциногенезе. Имунохистохемијска детекција Тр53 снажно је повезана са конзумирањем дувана и алкохола код оболелих. Зато се сматра да је појаву карцинома ларинкса могуће превенирати **(6)**.

Клиничке студије указују да мутација Тр53 није значајније повезана са стадијумом болести, метастазирањем и укупним преживљавањем **(75)**.

Хромозом 3 садржи тумор супресорске гене. Делеција или транслокација, кратког крака овог хромозома је честа цитогенетска абнормалност код Са главе и врата. *Bernes* налази присуство **RB1** супресорског гена у 59% супраглотисних карцинома (62). *Kalaysi*, налази значајно већу активност глутатион пероксидазе –слободни оксигени радикал, код пацијента са карциномом ларинкса у односу на хиперплазију и здраво ткиво (76).

1.11.2. Онкогени

Онкогени су врста гена који бивају активирани мутацијом или оверекспресијом и воде канцеризацији. Амплификација хромозома 11q13 региона је нађена 36 % оболелих од планоцелуларног Са главе и врата и удружена је са инфилтративним растом и метастазирањем (6).

RAS онкогени (NRAS, HRAS, KRAS) - Ова фамилија онкогена посредством mRNK производи онкопротеин назван **p21 PAC**. Повишен ниво овог онкопротеина је нађен код карцинома главе и врата.

MYC онкогени амплификацијом и оверекспресијом могу такође утицати на настанак карцинома главе и врата. Откривени су код назофарингеалних и ларингеалних карцинома и удружени су са лошом прогнозом.

Kouptova и сарадници на узорку од 863 карцинома ларинкса код 10% оболелих налазе C – MYC генску амплификацију (4x већи број генских сигнала) што резултира у протеинској оверекспресији која води инвазином туморском расту (77).

1.11.3. Фактори раста и рецептори

Епидермални фактор раста (ЕГФР) и трансформисани фактор раста -ТГФ представљају факторе туморске прогресије. Утичу на епителне ћелије везивањем за рецепторе на површини ћелије -ЕГФР. Присуство рецептора је генски детерминисано ЕГФР геном.

Амплификација ЕГФР гена условљава већи број рецептора и патолошки епителни раст који корелира са величином тумора.

Barnes, налази ЕГФР експресију имунохистохемијски код 100% ларингеалног карцинома са израженијим бојењем код слабо диферентованог типа планоцелуларног карцинома.

1.11.4. Метастатски фактори

Склоност локалном рецидиву код карцинома главе и врата је присутна код 40% оболелих, али метастазирање није јаче изражено (укупно 15-20%). Појава метастаза се одвија у више корака. Најпре долази до деградације базалне мембране, затим до интеракције са екстрацелуларним матриксом и на крају долази до ангиогенезе или неоваскуларизације. Поједини ензими и протеини утичу на појаву метастазирања.

Матрикс металопротеазе (ММП) су ензими који могу да утичу на деградацију екстрацелуларног матрикса и имају важну улогу у туморској инвазији и метастазирању. Захтевају јоне Са и Zn за њихово дејство, а на њихову продукцију утичу фактори синтезе и инхибиције. У ову групу ензима убрајају се: колагеназе, стромелизини, мембрански типови и желатиназе (ММП 2 и 9) **(78)**.

Liu и сарадници код 72 пацијента са карциномима ларинкса налазе експресију ММП2 код 50% оболелих и ММП 9 код 73,6% оболелих. Експресија ММП2 може бити предиктор лоше прогнозе у погледу 5-годишњег преживљавања. Код глотисног карцинома може указати на склоност ка локалном рецидиву **(78)**.

Васкуларни ендотелијални фактор раста (ВЕГФ) се везује за туморску ангиогенезу.

Ангиогенеза или неоваскуларизација је појава нових и бројних крвних судова у туморском ткиву и удружена је са појавом метастазирања код карцинома главе и врата и других карцинома. Ангиогенезу индукују ангиогени пептиди порекла туморских

ћелија, макрофага и екстрацелуларног матрикса. ВЕГФ се може наћи у сигнификантно већој количини у серуму оболелих од Са главе и врата. Студије показују да је у вези са мутацијом р53 гена. Сматра се да хипоксија може бити у вези са продукцијом овог фактора (6).

1.12. Карциноми глотиса

Глотис обухвата простор ларинкса између 2 хоризонталне равни од којих горња пролази кроз врх вентрикулуса, а доња се налази 1 см ниже. Треба имати у виду да је висина гласница 5 мм на средини мембранозног дела, али је само 1-3 мм напред (1).

Према овој дефиницији регија глотиса обухвата гласнице, предњу комисуру и задњи глотис (6, 15). Карциноми глотиса су најчешћи карциноми ларинкса. У САД чине 60-65% карцинома ларинкса (64). У већини европских земаља такође доминирају. Најчешће захватају предње 2/3 гласнице, обично горњу површину и слободну ивицу гласнице. Тумор подједнако често почиње на десној у односу на леву гласницу (62) Митровић, међутим налази чешће присуство на десној гласници (62). Примарни тумори предње комисуре чине 1-9% глотисних карцинома док су примарни тумори задњег аспекта глотиса веома ретки. Патохистолошки то су најчешће добро или умерено диферентовани планоцелуларни карциноми.

1.12.1.ТНМ класификација глотисних тумора

Тис - Са in situ

Т1а - Тумор захвата једну гласницу уз очувану покретљивост.

Т1б - Тумор захвата обе гласнице уз очувану покретљивост.

Т2 - Тумор се шири према субглотису или супраглотису, али без фиксације гласнице.

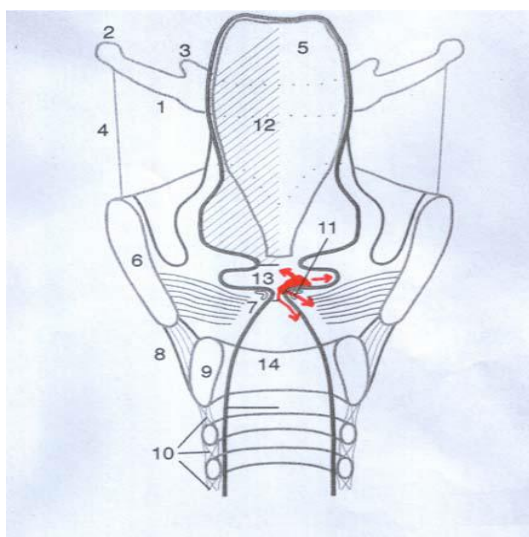
T3 - Тумор ограничен на ларинкс уз присутну фиксацију гласнице.

T4 - Тумор се шири изван ларинкса кроз тироидну или крикоидну хрскавицу према меким ткивима врата или ждрелу

1.12.2 Локално ширење глотисних карцинома

Глотисни карциноми дуго остају локализовани у зони *Reinke*-овог простора. То је простор који је напред ограничен предњом комисуром, назад вокалним наставком, а латерално *lineom arkuatom* која се налази на граници плочасто-слојевитог и респираторног епитела. Одсуство лимфних судова и мукусних жлезда дуго времена спречава туморску пропацију. Касније, тумор се најчешће шири према напред, назад, латерално у дубље слојеве гласнице, и екстраларингеално, односно у свим правцима када не би постојале баријере као што су перихондријум и фиброзна ткива (слика 9).

Слика 9. Шематски приказ ширења глотисних карцинома



1. Хиоидна кост 2. Велики рог хиоидне кости 3. Мали рог хиоидне кости 4. Тирохиоидна мембрана 5. Епиглотис 6. Тироидна хрскавица 7. Вокални мишић 8. Крикотироидни мишић 9. Лук крикоида 10. Ануларни лигамент 11. Вокални лигамент 12. Вестибулум 13. Глотис 14. Субглотис

1.12.3 .Тумори предње комисуре

Глотисни карциноми ширењем према напред захватају предњу комисуру. Секундарни тумори предње комисуре који настају пропагацијом из различитих блиских регија су знатно чешћинего примарни.

Rusci и сарадници дефинишу простор предње комисуре у зони од најнижег дела тиреоепиглотисног лигамента наниже до доње границе глотиса, латерално до равни која иде медијалном страном вентрикуларних набора, односно захватајући предњу четвртину гласница. На основу ембриолошких испитивања они сматрају да овом простору анатомски припадају унутрашња ламина тироидне хрскавице, *Broyles*-ов лигамент, везивно ткиво између *Broyles*-овог лигамента и еластичног конуса и инсерциона влакна вокалног мишића. Лигамент предње комисуре представља за неко време баријеру пропагацији тумора према хрскавици тако да се туморски процес најпре шири изнад и испод овог лигамента. *Rusci* наводе да је вероватније каудално ширење тик испод лигамента кроз растресито везиво богато крвним судовима и жлездама. Исти аутори међу 309 тумора предње комисуре налазе 78 пацијената са примарним тумором. Указују да стопа рецидива глотисних карцинома расте са захваћеношћу предње комисуре (18). *Станковић* налази 0,69% примарних тумора предње комисуре, док 1/3 глотисних карцинома секундарно захвата предњу комисуру (1). Ширење глотисног карцинома према назад може да захвати вокални наставак, аритеноидну хрскавицу, крикоаритеноидни зглоб и може довести до фиксације гласнице. Ширење глотисног карцинома латерално према дубљим слојевима гласнице захвата најпре вокални лигамент, затим вокални мишић и надаље латерални сноп тиреоаритеноидног мишића. Глотисни карциноми најчешће дају метастазеу II, III, IV и VI ниво лимфних чворова врат

2. ЦИЉЕВИ РАДА

У овој докторској тези постављени су следећи циљеви:

1. Утврдити који је значај ендовидеостробоскопије у раној дијагностици карцинома гласница.
2. Установити у којој је мери ендовидеостробоскопија сензитивна метода за откривање карцинома гласница у раном стадијуму.
3. Установити да ли ендовидеостробоскопска евалуација, у односу на клинички ОРЛ преглед, даје прецизније информације о постојању преканцерозне лезије у склопу хроничног ларингитиса.
4. Установити да ли демографске и социоекономске карактеристике испитаника имају значаја у настанку хроничног ларингитиса и карцинома гласница.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Студија је дизајнирана као проспективно, трогодишње клиничко истраживање. Студијом је обухваћено 300 одраслих пацијената са дисфонијом, узрокованом хроничним ларингитисом, који су лечени на Клиници за оториноларингологију у КЦ Крагујевац у периоду од 2008-2012. године.

Прву (испитивану групу, n=102) чинили су дисфонични пацијенти са хроничним ларингитисом код којих је због сумње на карцином гласница индикована микроларингоскопија са биопсијом и хистопатолошком верификацијом ткива, а на основу ендовидеостробоскопског налаза.

Другу (контролну, n=198) групу чинили су пацијенти са хроничним ларингитисом код којих на основу уобичајеног клиничког прегледа (индиректна ларингоскопија) постоји сумња на карцином, и биће индикована микроларингоскопија са биопсијом и хистопатолошком верификацијом ткива.

Код свих пацијената је узета детаљна анамнеза, урађен клинички оториноларинголошки и фоњатријски преглед и учињена ендовидеостробоскопија ларинкса, урађен брис носа и ждрела на бактерије и гљивице, алерголошка обрада, рентгенграфија параназалних шупљина, преглед ендокринолога и гастроентеролошки преглед и функционална пулмолошка обрада.

Након пристизања хистопатолошке верификације биопсиране гласнице, код пацијената је спровођена одговарајућа терапија, а у зависности од хистопатолошке дијагнозе.

Ендовидеостробоскопија је код свих пацијената урађена у кабинету за фоњатрију, ендоскопским апаратом марке *Storz*, при чему је прво коришћено ендоскопско светло,

а потом стробоскопски извор светлости који је омогућио праћење брзих покрета, вибрација гласница које су невидљиве голим око, такозвани *slow motion*.

Микроларингоскопија урађена је у општој ендотрахеалној анестезији са микроскопом марке *Kaps*, ларингоскопом марке *Storz*, у Центру за анестезију КЦ Крагујевац. Патохистолошки преглед биоптираног ткива обавио се стандардном хематоксилин-еозин методом у Одељењу за патологију КЦ Крагујевац.

Из студије су искључени пацијенти са функционалним дисфонијама, органским дисфонијама које не указују на преканцерску лезију, бенигни тумори, псеудотумори, као и пацијенти са већ хистопатолошки верификованим карциномима гласница.

Од статистичких метода коришћене су методе дескриптивне и аналитичке статистике. Од метода дескриптивне статистике коришћене су: табеларно и графичко приказивање, мере централне тенденције и мере варијабилитета. За испитивање утицаја једне или више променљивих на неко нумеричко обележје коришћене су униваријантна и мултиваријантна линеарна регресија. Утицај више обележја на једно бинарно обележје испитиван је помоћу бинарне логистичке регресије, при чему је коришћен и *odds ratio*.

За процену дијагностичких перформанси стробоскопије користили смо прорачун *ROC* криве, као и стандардну палету параметара: специфичност, сензитивност, предиктивне вредности и количник вероватноће („*likekuhood ratio*“). Дијагностичка вредност је тестирана у условима утицаја клиничких варијабли од интереса методом логистичке регресије („*adjusting*“). Дијагностичка вредност теста (стробоскопије) процењена је рачунањем сензитивности (*Sn*), специфичности (*Sp*), позитивне предиктивне вредности (*PPV*), негативне предиктивне вредности (*NPV*), тачности („*accuracy*“), однос вероватноће позитивног налаза (*LR+* од енгл. "*Likelihood ratio of a positive test*"), однос вероватноће негативног налаза (*LR-* од енгл. "*LR of a negative test*"), а на основу броја

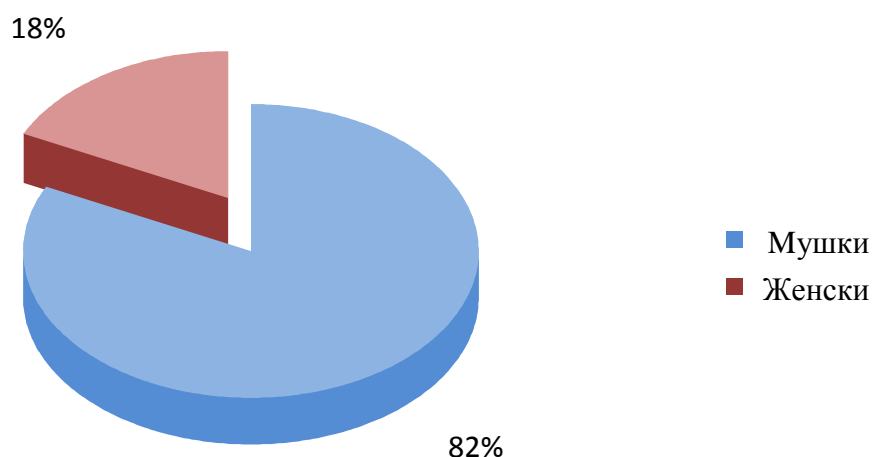
истински-позитивних (TP од енгл. "true positive"), истински-негативних (TN од енгл. "true negative"), лажно-позитивних (FP од енгл. "false-positive"), и броја лажно-негативних (FN од енгл. "false-negative") налаза.

Статистички значајном разликом сматраће се $p < 0,05$.

4. РЕЗУЛТАТИ РАДА

У испитиваној групи било је 102 пацијента, 82,4 % (84) испитаника мушког пола , а 17,6%(18) женског пола (графикон 1).

Графикон 1. Дистрибуција пацијената по полу



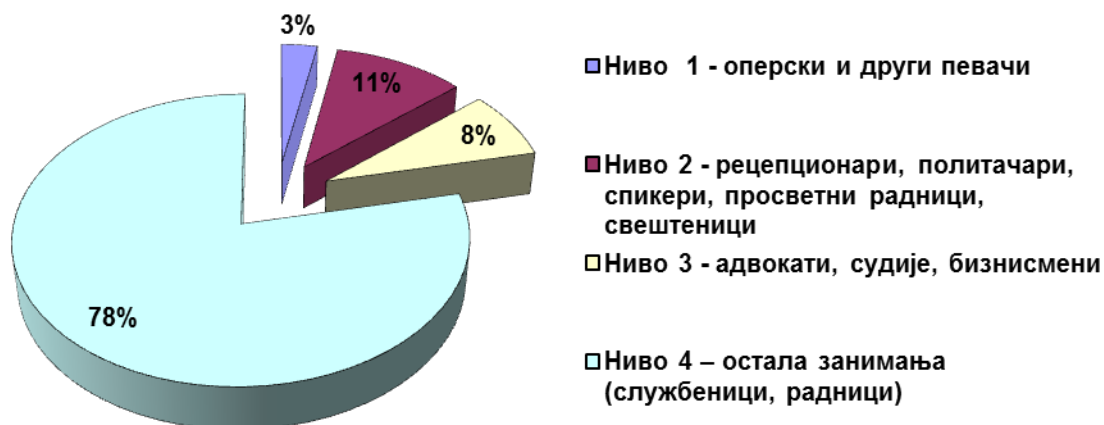
Дистрибуција пацијената према занимању приказана је на графикону бр. 2.

У нивоу 1 било је 2,9% (n=3/102) испитаника код којих минимална оштећења гласа могу имати тешке професионалне последице.

У нивоу 2 било је 10,8% (n=11/102) испитаника код којих умерена оштећења гласа могу спречити професионалну активност.

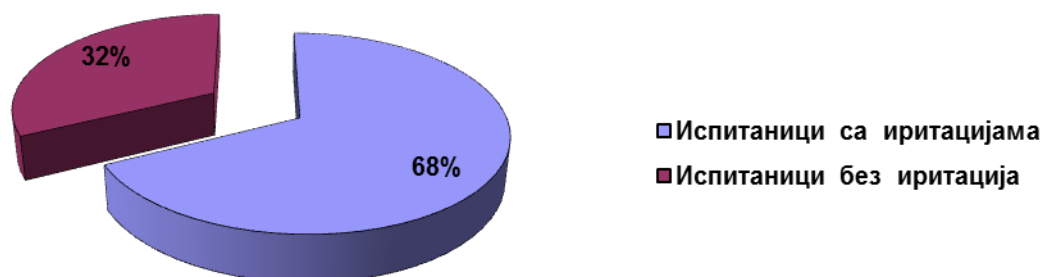
Ниво 3 показао да је 7,8% (n=8/102) испитаника имало тешко гласовно оштећење које може спречити професионалну активност, док је у нивоу 4 било 78,4% (n=80/102) испитаника чији квалитет гласа није значајније везан за занимање (графикон 2).

**Графикон 2. Дистрибуција пацијената по
занимању**



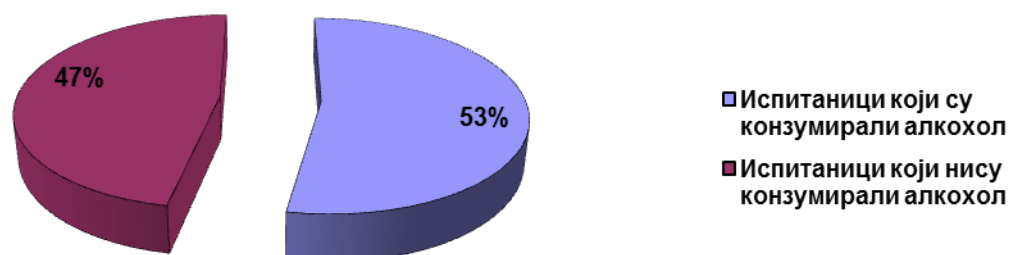
Од укупног броја испитаника, 67,6% (n=69/102) је било изложено иритацијама (механичким и хемијским), док је без иритација било 32,4% (n=33/102) пацијената (графикон бр.3).

Графикон 3. Дистрибуција пацијената по изложености иритацијама



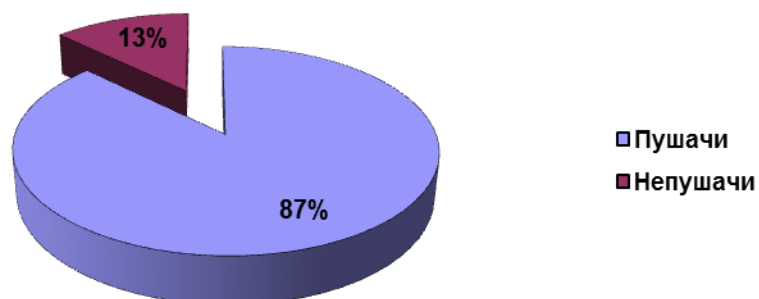
У анализираној групи испитаника , алкохол је конзумирало 52,9% пацијената (n=54/102), у односу на 47,1% (n=48/102) који нису конзумирали алкохол (графикон бр. 4).

Графикон 4. Дистрибуција пацијената у односу на конзумирање алкохола



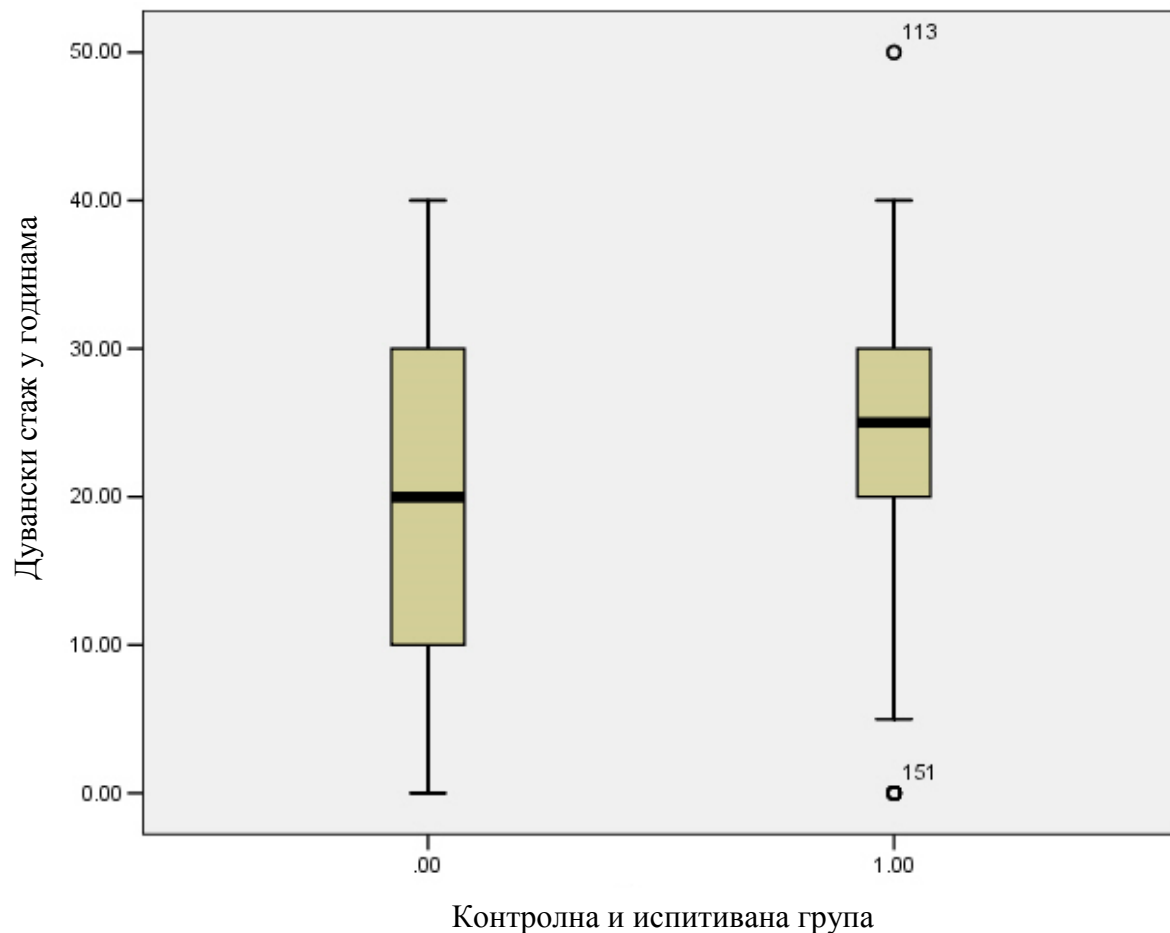
У анализираној групи било је 87,3%(n=89/102) пушача, у односу на 12,7% (n=13/10) непушача (графикон бр. 5).

Графикон 5. Дистрибуција пацијената у односу на активно конзумирање дуванског дима



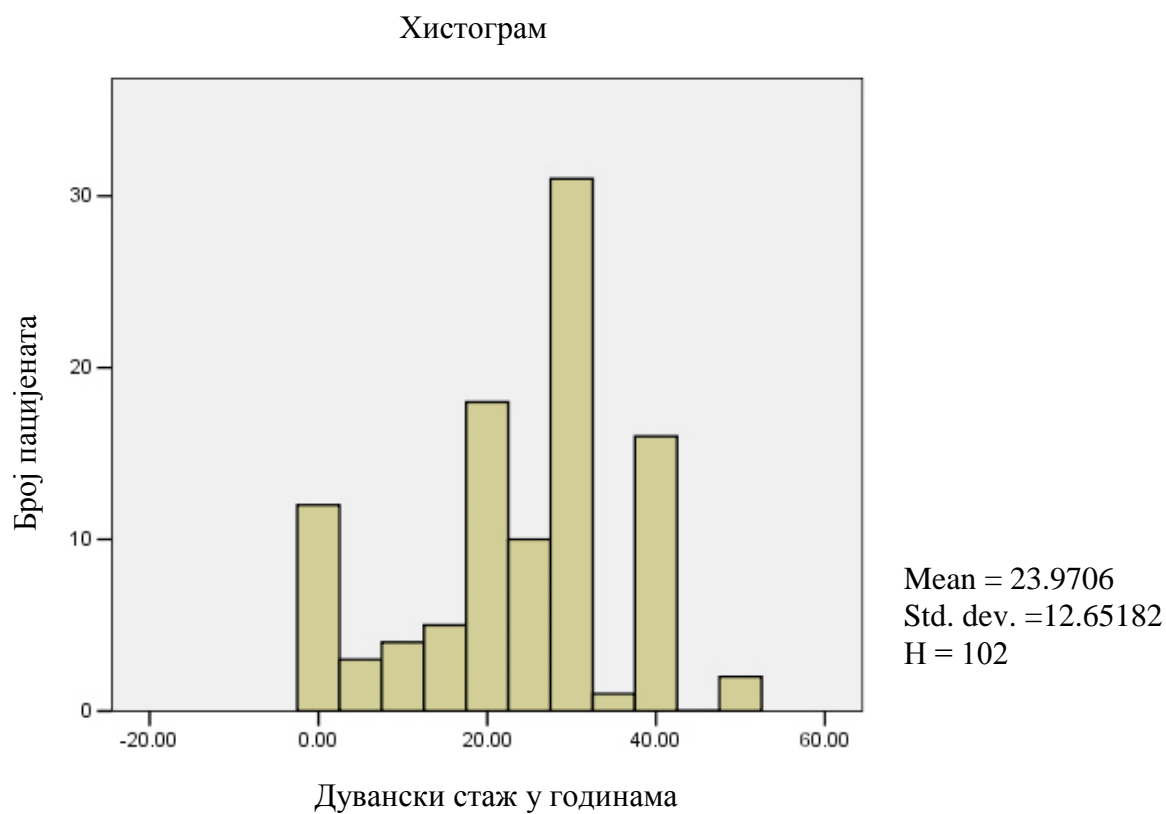
У испитиваној групи (n=102) средња вредност пушачког стажа је $23,970 \pm 12,651$, а у контролној групи (n=198) $19,686 \pm 12,313$ (t=2.83, df=298, p=0.005) (графикон бр. 6).

Графикон 6. Дужина дуванског стажа у испитиваној и контролној групи



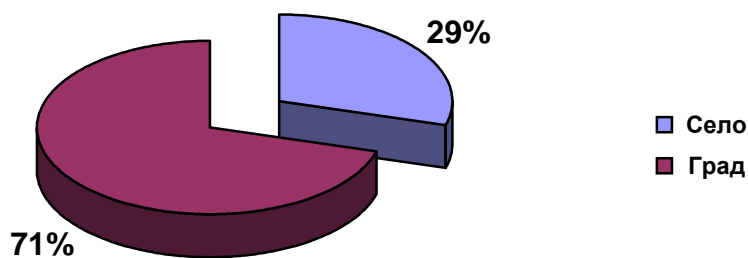
Анализирајући дужину пушачког стажа у испитиваној групи показано је да је највећи број испитиваних пацијената (30,4%) имао пушачки стаж од 30 година (графикон бр. 7).

Графикон 7. Број пацијената по годинама дуванског стажа



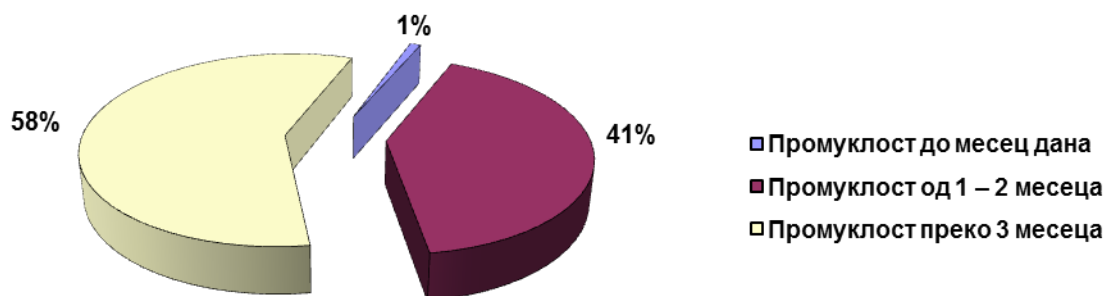
Од 102 испитивана пацијента, у селу је живело 29,4% (n=30/102), а у граду 70,6% (n=72/102) (графикон бр. 8).

Графикон 8. Дистрибуција пацијената по месту боравка



Резултати анализираних група испитаника у односу на дужину трајања дисфоније су показали да је 57,8% испитаника имало дисфонију дуже од три месеца, 41,2% један до два месеца, а свега је 1% пацијената код којих је дисфонија трајала до један месец (графикон бр. 9).

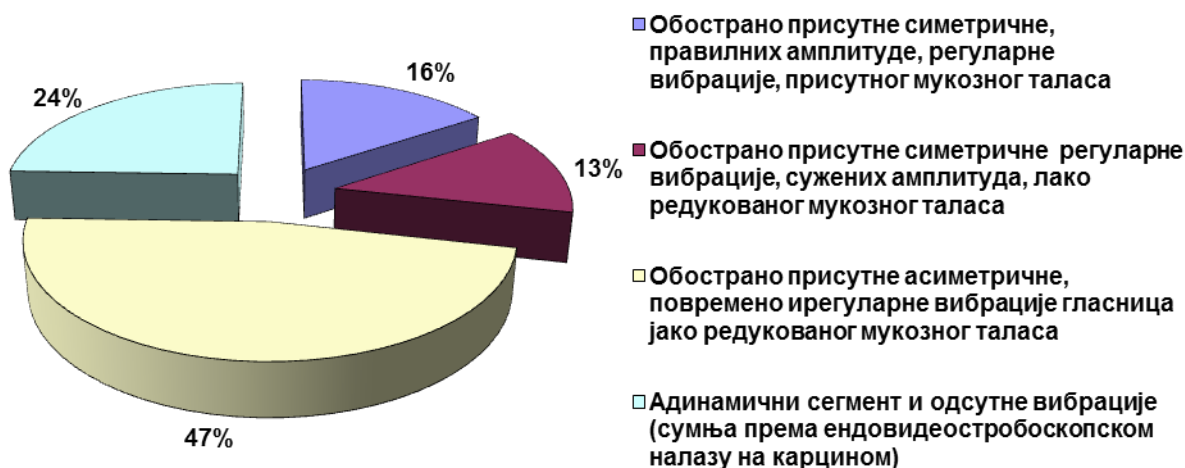
Графикон 9. Дистрибуција пацијената у односу на трајање дисфоније



Анализирајући испитивану групу пацијента у односу на локални ендовидеостробоскопски налаз према Хирану показано је да:

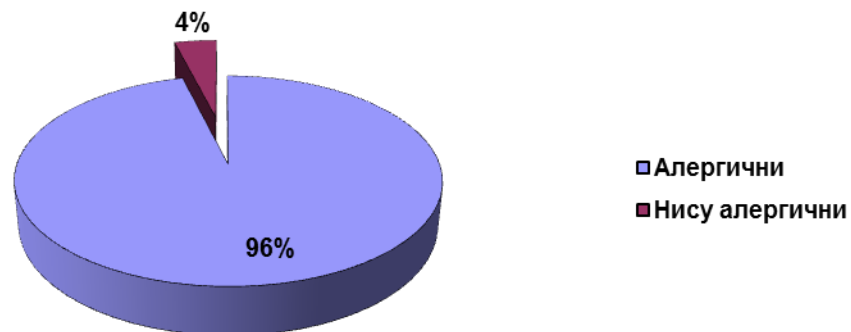
1. Обострано присутне симетричне, правилне амплитуде, регуларне вибрације, присутног мукозног таласа има - **15,7%** испитаника
2. Обострано присутне симетричне регуларне вибрације, сужених амплитуда, лако редукованог мукозног таласа има - **12,7%** испитаника
3. Обострано присутне асиметричне, повремено ирегуларне вибрације гласница јако редукованог мукозног таласа има - **47,1%**
4. Адинамични сегмент и одсутне вибрације (сумња према ендовидеостробоскопском налазу на карцином) има - **24,5%** (графикон бр. 10).

Графикон 10. Дистрибуција пацијената у односу на ендовидеостробоскопски налаз



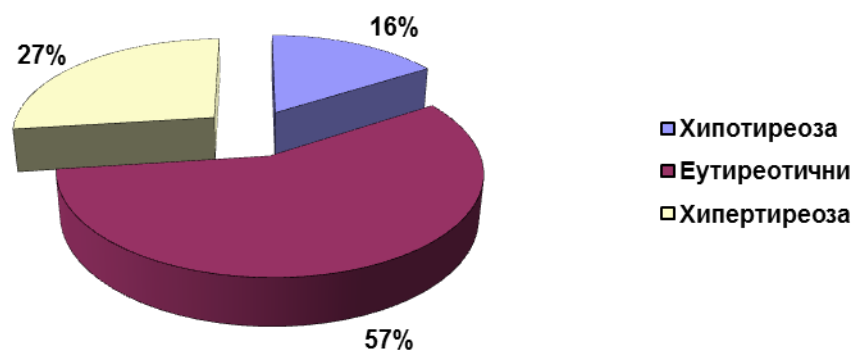
Резултати испитиване групе су показали да од укупног броја испитаника ($n=102$), 96,1% ($n=98/102$) је имало рану реакцију коже на један или више инхалационих алергена, а 3,9% ($n=4/102$) није имало рану реакцију коже ни на један испитивани инхалаторни алерген (графикон бр. 11).

Графикон 11. Дистрибуција пацијената у односу на кожни тест стандардним инхалационим алергенима



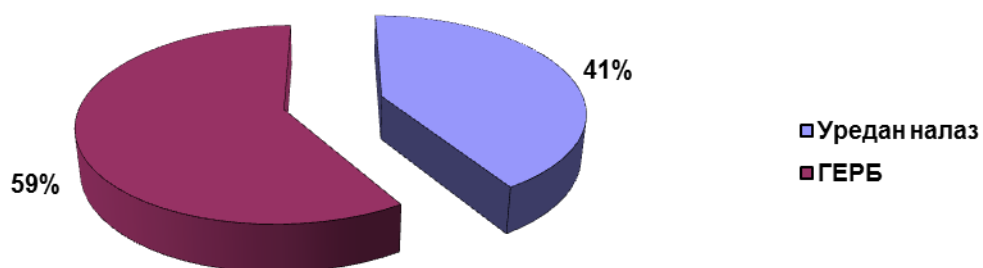
На графикону бр. 12 приказана је расподела болесника према функционалном статусу штитасте жлезде. Добијени резултати су показали да је 15,7% ($n=16/102$) пацијената имало је хипотиреозу, 56,9% ($n=58/102$) нормалан налаз, а хипертиреозу 27,5% ($n=28/102$) пацијената.

**Графикон 12. Дистрибуција пацијената у односу на функционални статус
штитастих жлезде**



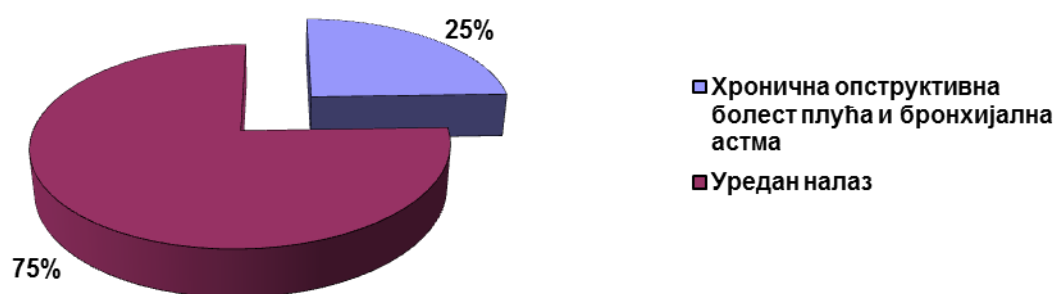
На графикону бр.13 је приказана расподела болесника у односу на гастроезофагеалну рефлуксну болест. Код 58,8% (n=60/102) пацијената налаз је био уредан, а 41,2 % (n=42/102) испитаника је имало гастроезофагеалну болест (ГЕРБ).

**Графикон 13. Дистрибуција пацијента у односу на присуство гастроезофагеалне
рефлуксне болести**



Анализирани резултати испитиване групе су показали да 75,5% (n=77/102) испитаника нема ни једну обструктивну болест плућа, док је њих 24,5% (n=25/102) имало хроничну обструктивну болест плућа или бронхијалну астму (графикон бр. 14).

Графикон 14. Дистрибуција пацијената у односу на присуство хроничне обструктивне болести плућа и бронхијалне астме

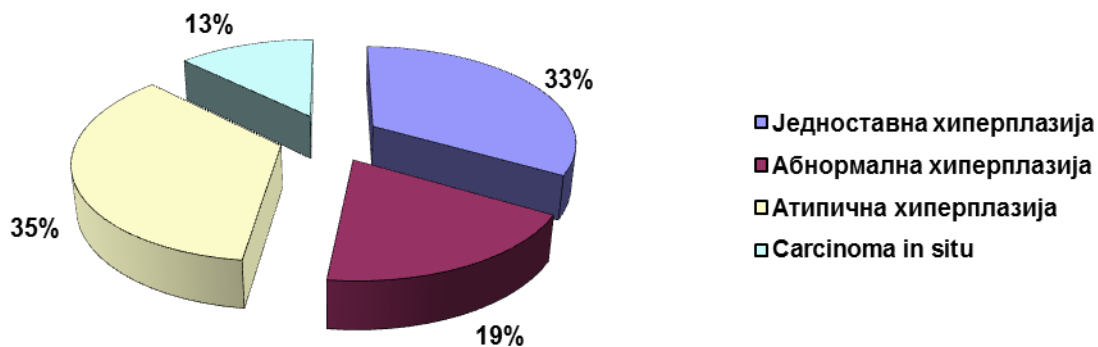


На графикону 15 су приказани резултати патохистолошког налаза биопсије гласних жица. Класификација патохистолошког налаза је извршена према Љубљанској класификацији :

1. Једноставна хиперплазија (*hiperplasia simplex*)
2. Абнормална хиперплазија (базално/парабазална хиперплазија) (*hiperplasia abnormalis*)
3. Атипична хиперплазија (*hiperplasia atypica*)
4. Carcinoma in situ

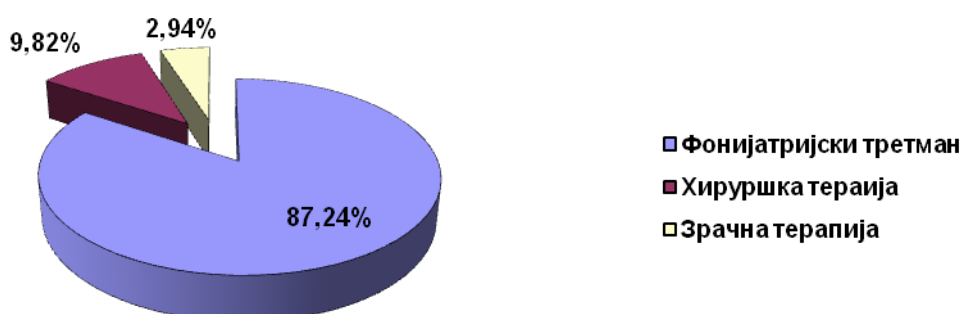
Добијени резултати су показали да једноставну хиперплазију (*hiperplasia simplex*) има 33,3% испитаника, 18,6% има абнормалну хиперплазију, код 35,3% је показана атипична хиперплазија, а код 12,7% испитаника је хистопатолошка дијагноза била карцином (графикон бр. 15).

Графикон 15. Дистрибуција пацијената у односу на патохистолошки налаз биопсије гласница



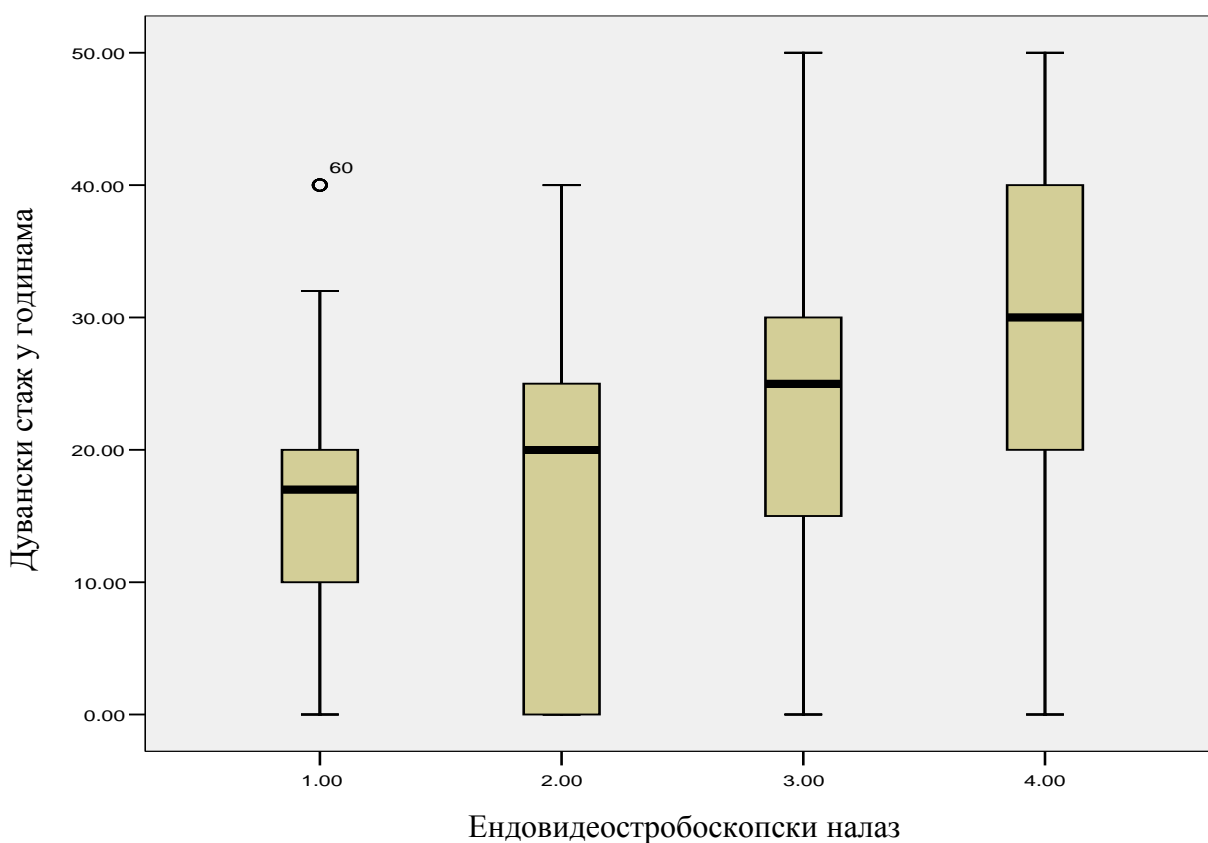
Од укупног броја испитаника $n=102$, у $87,24\%$ ($n=89$) је спроведен фонијатријски третман лечења (вежбе гласа+ аеросол терапија). Код пацијената са патохистолошком дијагнозом карцинома гласница ($n=13$), у $9,82\%$ ($n=10$) је спроведена хируршка терапија, а код $2,94\%$ ($n=3$) зрачна терапија (графикон бр. 16).

Графикон 16. Расподела болесника према врсти терапијског третмана



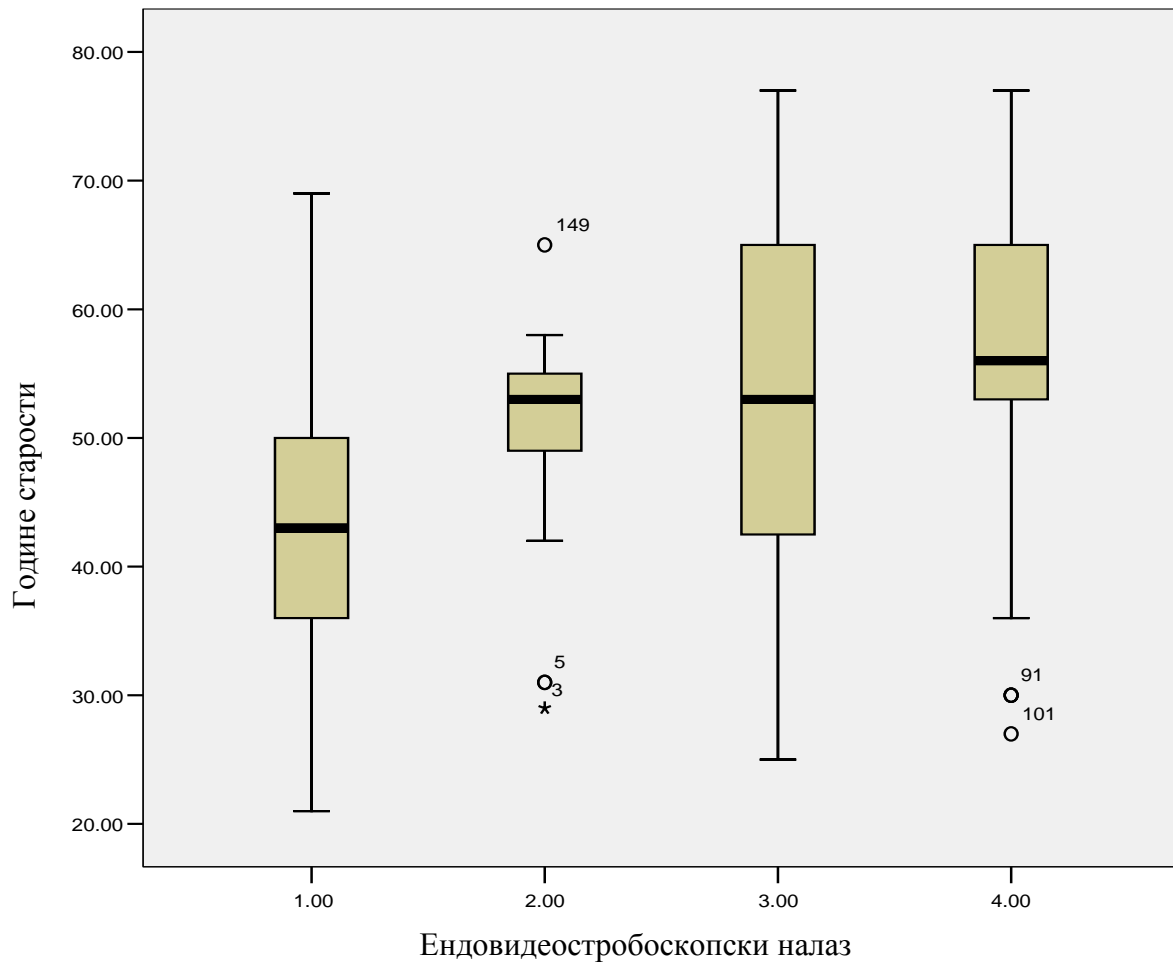
Анализирајући дужину пушачког стажа у односу на ендовидеостробоскопски налаз показано је да постоји високо статистички значајна разлика анализираних група. Највећи број пацијената са ендовидеостробоскопским налазом који је представљао сумњу на карцином гласница имао је дужину пушачког стажа преко 30 година. ($p < 0,001$) (графикон бр. 17).

Графикон 17. Дистрибуција пацијената у односу на ендовидеостробоскопски налаз и дужину пушачког стажа



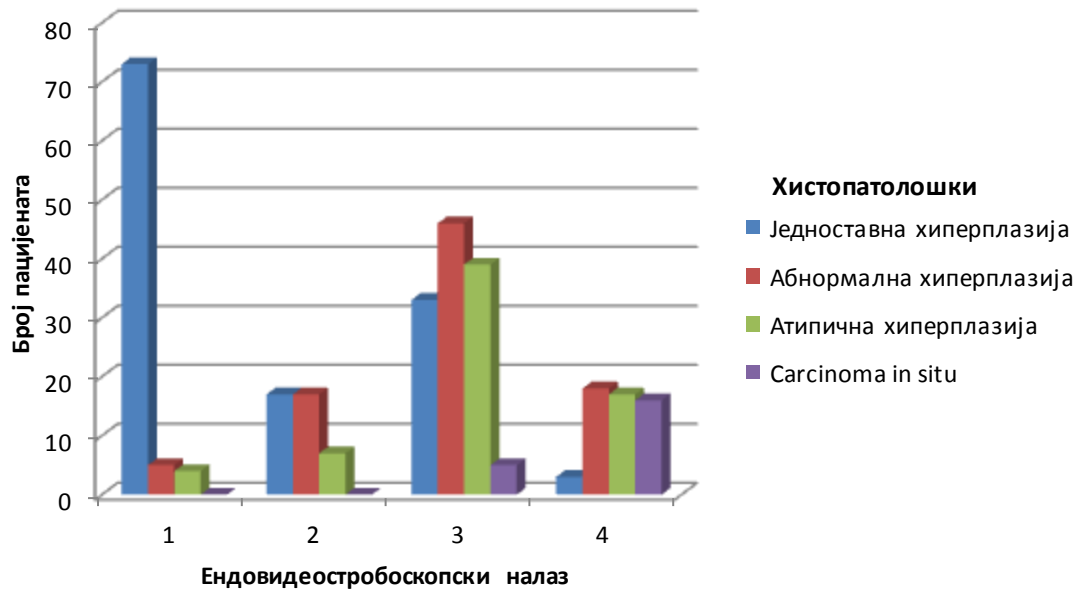
Анализом ендовидеостробоскопског налаза у односу на старосну доб пацијената показано је да су пацијенти са абнормалним налазом имали преко 50 година старости, и да су најстарији пацијенти били у категорији четири према Хирану ($p < 0,001$).

Графикон 18. Дистрибуција пацијената у односу на ендовидеостробоскопски налаз и старосну доб пацијената



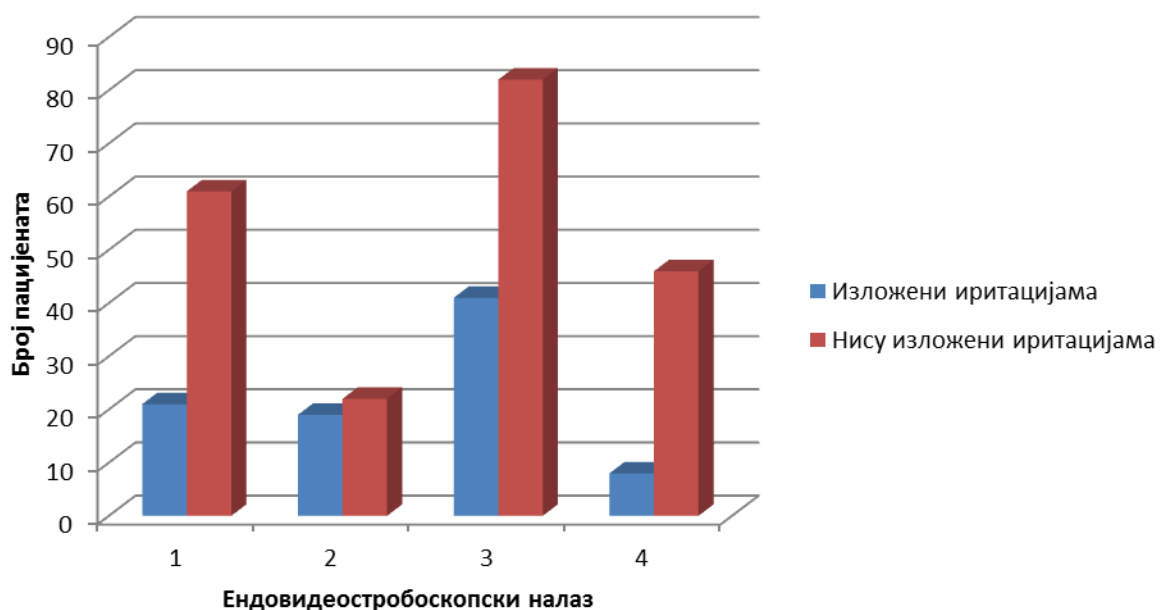
Анализа ендовидеостробоскопског налаза у односу на патохистолошки налаз такође је показала високо статистички значајну разлику, где је највећи број пацијената са патохистолошким налазом карцинома гласница имало четврти стадијум ендовидеостробоскопског налаза ($p < 0,001$) (графикон бр. 19).

Графикон 19. Дистрибуција пацијената у односу на ендовидеостробиоскопски налаз и хистопатолошки налаз



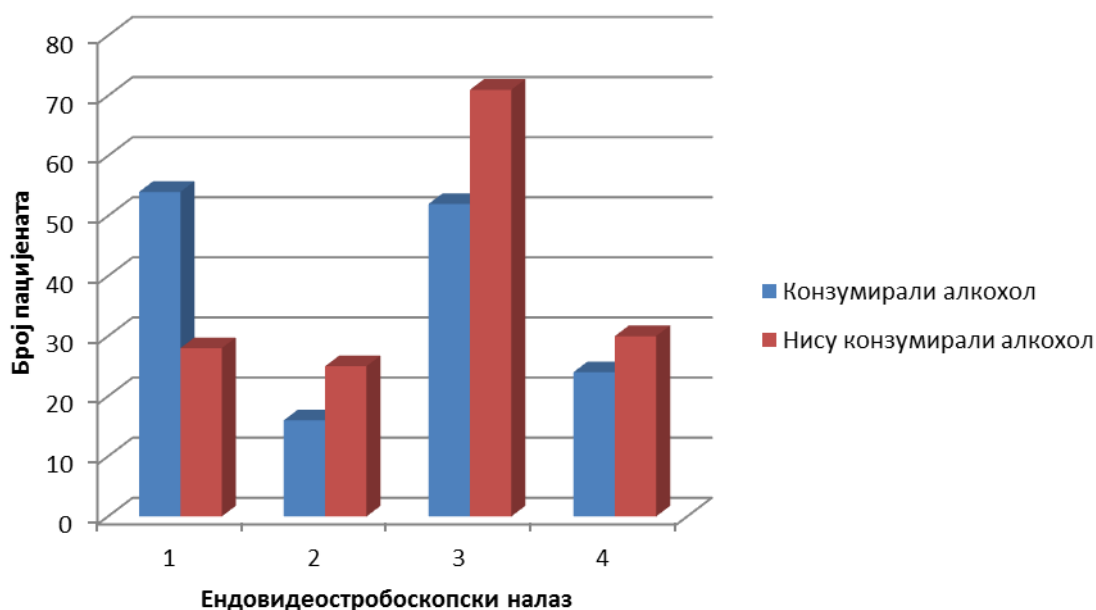
Спирмановим тестом утврдили смо да постоји високо статистички значајна разлика при корелацији иритација и ендовидеостробиоскопског налаза. Највећи број испитиваних пацијената са присутним иритацијама имао је обострано присутне асиметричне, повремено ирегуларне вибрације гласница јако редукованог мукозног таласа ($p < 0,001$) (графикон бр. 20).

Графикон 20. Дистрибуција пацијената у односу на ендовидеостробоскопски налаз и присутност иритација



Анализа ендовидеостробоскопског налаза у односу на конзумирање алкохола показала је да не постоји статистички значајна разлика ($p > 0,05$) (графикон бр. 21).

Графикон 21. Дистрибуција пацијената у односу на ендовидеостробоскопски налаз и конзумирање алкохола



Логистичком регресијом испитали смо утицај различитих фактора на појаву динамичног сегмента и одсутних вибрација гласница, а подразумевајући да ова два налаза представљају клиничку сумњу на карцином гласница. Добијени резултати су показали да су иритације, дужина пушачког стажа и године живота фактор ризика који је значајно удружен са појавом одсутних вибрација и динамичног сегмента. (табела бр.1).

**Табела бр. 1. Фактори ризика за појаву динамичног сегмента и одсутних
вибрација гласница**

<i>Параметар</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>CI 95%</i>
Пол	0,071	0,493	(0,229-1,061)
Старост	0,0001	1,048	(1,021-1,075)
Пушење	0,596	1,310	(0,483-3,554)
Дужина пушачког стажа (године)	0,0001	1,051	(1,023-1,079)
Алкохол	0,493	1,230	(0,680-2,223)
Иритација	0,011	2,823	(1,273-6,260)
ГЕРБ	0,447	0,790	(0,430-1,450)
Занимање	0,867	1,025	(0,766-1,371)

Анализирајући факторе који утичу на појаву карцинома гласница, логистичком регресијом је показано да су пол, старост, дужина пушачког стажа, конзумирање алкохола и ГЕРБ фактори ризика за појаву карцинома гласница (табела бр.2).

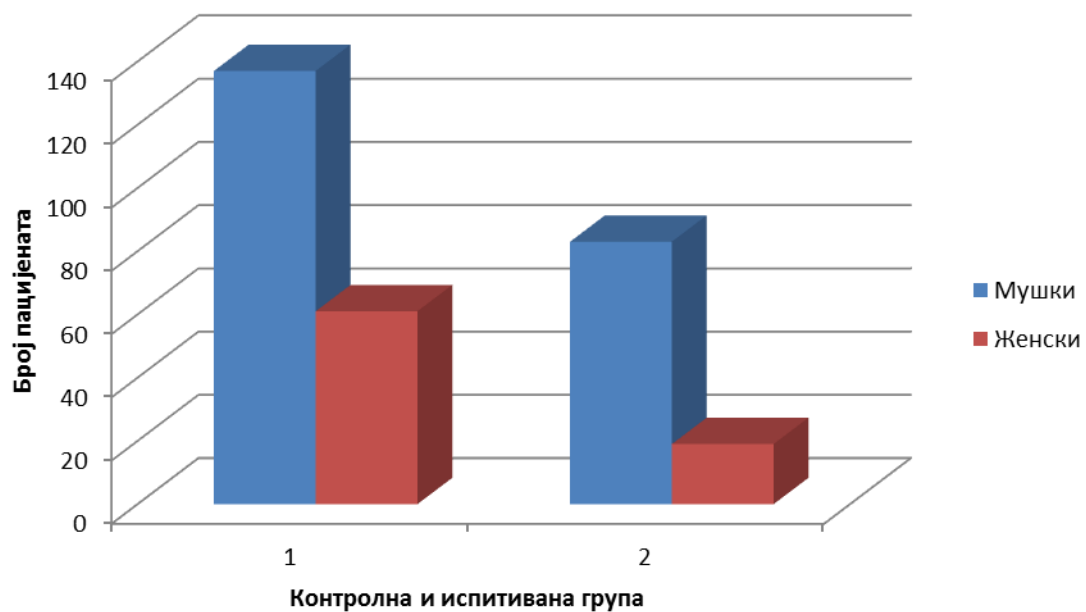
Табела бр. 2. Фактори ризика за карцином гласница (хистопатолошки доказани)

<i>Параметар</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>CI 95%</i>
Пол	0,019	0,127	(0,17 - 0,959)
Старост	0,000	1,109	(1,058 – 1,163)
Пушење	0,786	1,231	(0,274 -5,532)
Дужина пушачког стажа (године)	0,001	1,077	(1,031 – 1,125)
Алкохол	0,018	3,270	(1,66 - 9,170)
Иритација	0,269	1,862	(0,608- 5,699)
ГЕРБ	0,000	0,063	(0,008-0,472)
Занимање	0,807	1,058	(0,675 – 1,657)

ПОРЕЂЕЊА ИСПИТИВАНЕ И КОНТРОЛНЕ ГРУПЕ

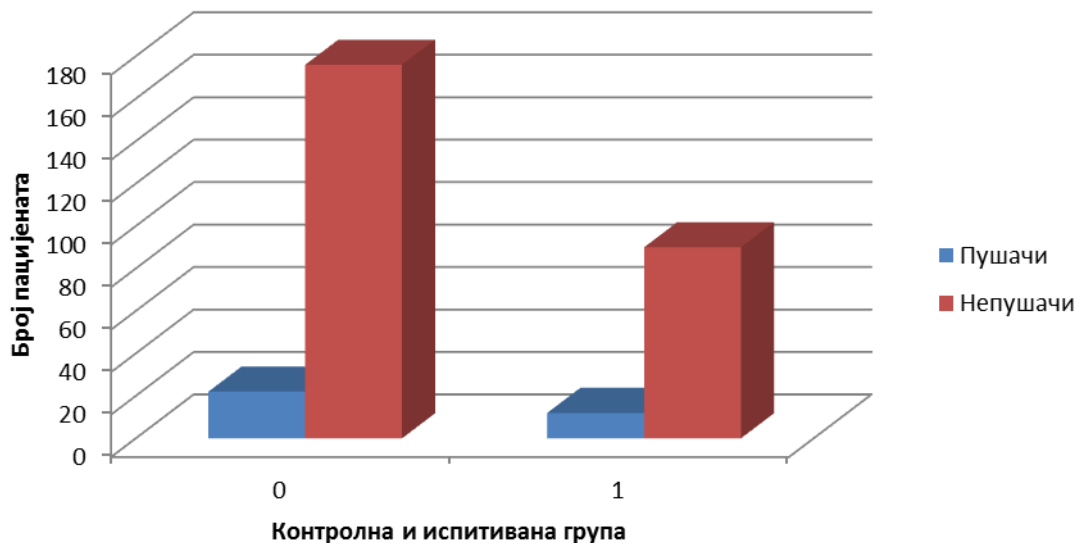
Анализирајући испитивану и контролну групу, показано је χ^2 тестом да постоји статистички значајна разлика међу половима ($p=0,011$, $p<0,05$). У испитиваној групи постоји значајно већи број пацијената мушког пола (графикон бр. 21).

Графикон 22. Дистрибуција пацијената по групама у односу на пол



χ^2 смо утврдили да не постоји статистички значајна разлика у контролној и испитиваној групи у односу на конзумирање дуванског дима ($p=0,18$, $p>0,05$) (графикон бр. 23).

Графикон 23. Дистрибуција пацијената по групама према конзумирању дуванског дима



χ^2 тестом смо утврдили да постоји статистички значајна разлика у контролној и испитиваној групи по професији $p=0,018$, $p<0,05$. Највећи број пацијената био је у нивоу 4, чији квалитет гласа није значајније везан за професију (графикон бр. 24).

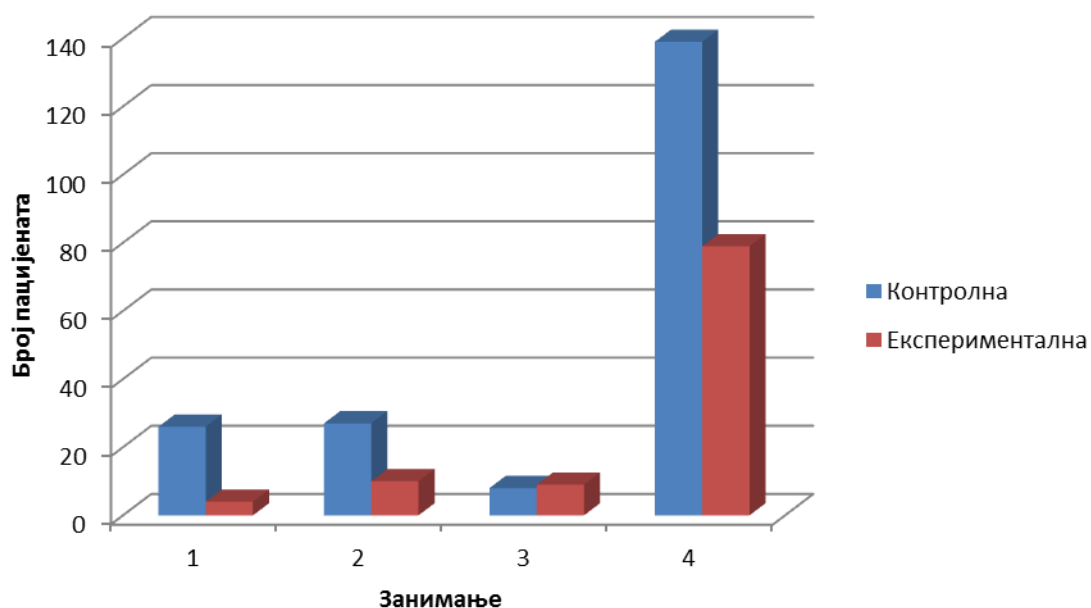
1. ниво: група испитаника код којих минимална оштећења гласа могу имати тешке професионалне последице (оперски и други певачи...)

2. ниво: група испитаника код којих умерена оштећења гласа могу спречити професионалну активност (просветни радници, спикери, политичари, рецепционари, свештеници и слична занимања);

3. ниво: група испитаника чије тешко гласовно оштећење може спречити професионалну активност (адвокати, судије, лекари, бизнисмени) и

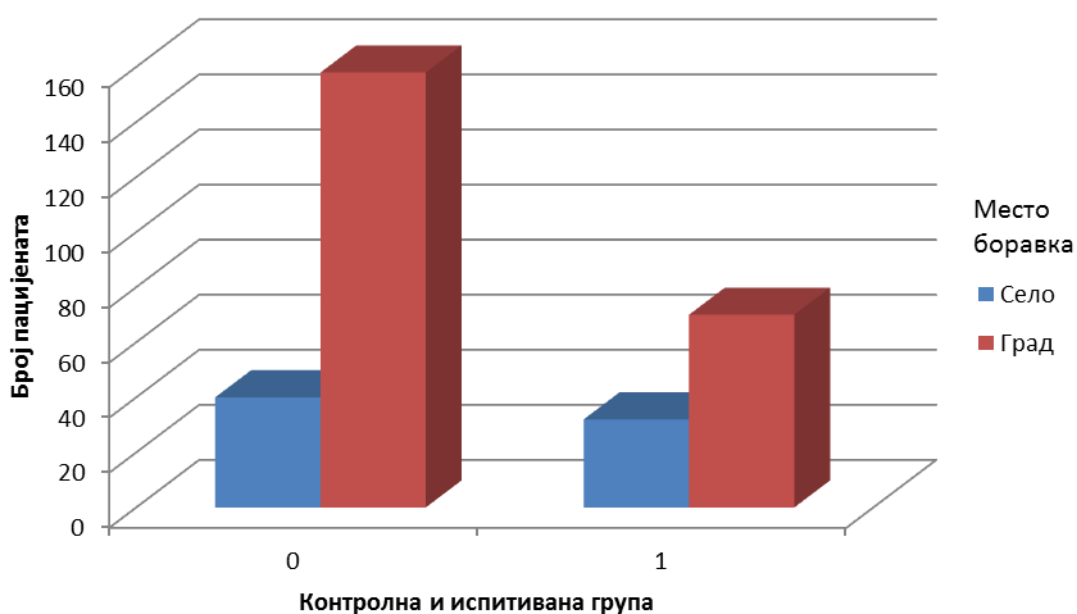
4. ниво: група испитаника чији квалитет гласа није значајније везан за занимање (службеници, радници...).

Графикон 24. Дистрибуција пацијената по групама у односу на занимање



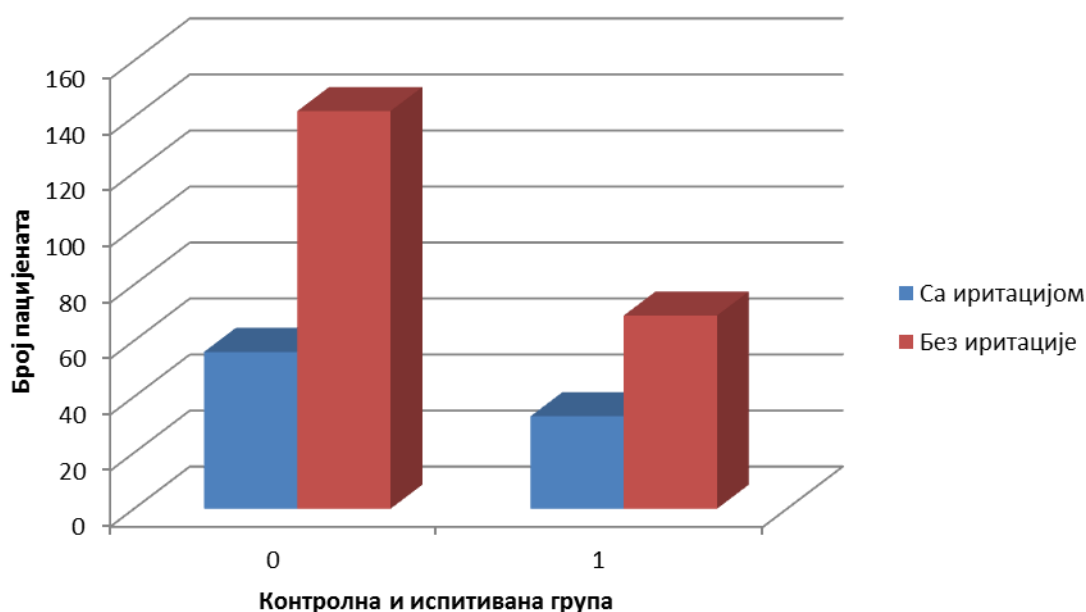
Анализирајући испитивану и контролну групу, показано је χ^2 тестом да не постоји статистички значајна разлика у односу на место боравка ($p=0,058$, $p> 0,05$) (графикон бр. 25).

Графикон 25 . Дистрибуција пацијената по групама у односу на место боравка



χ^2 тестом је показано да не постоји статистички значајна разлика у контролној и испитиваној групи у односу на присуство иритација у радној и животној околини. ($p=0,465$ $p>0,05$) (графикон бр. 26).

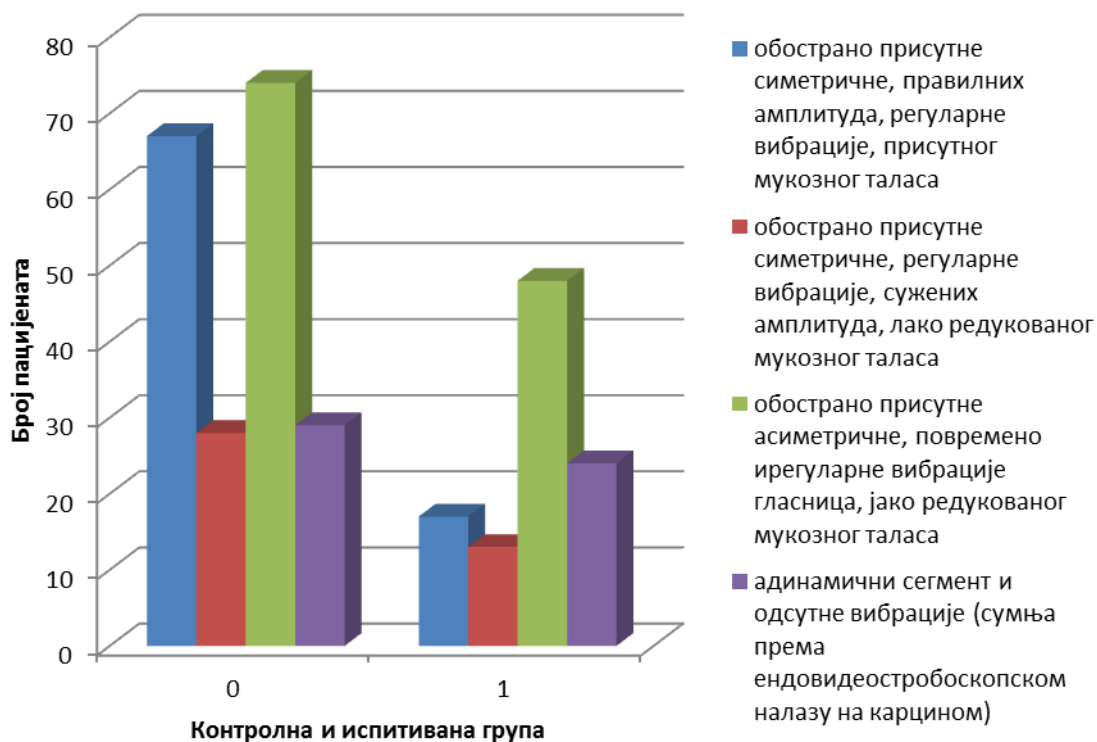
Графикон 26. Дистрибуција пацијената по групама у односу на присуство механичких или хемијских иритација у животној или радној околини



Кростабулацијом смо утврдили да постоји различита дистрибуција ендовидеостробиоскопског налаза у односу на контролну и испитивану групу.

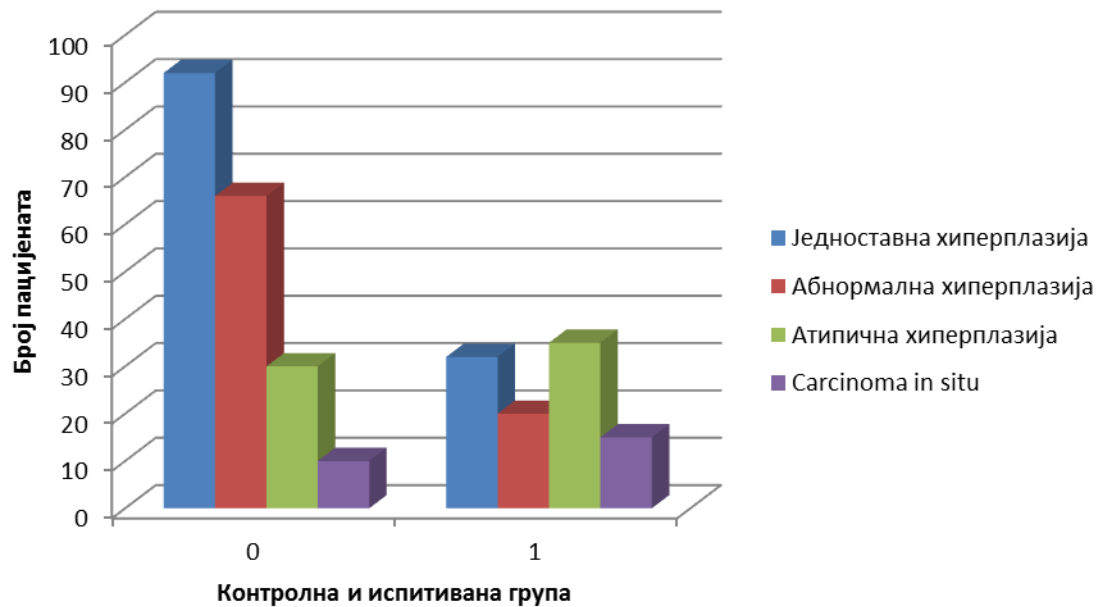
($\chi^2 = 12,788$; $p=0,005$). У контролној групи од 198 пацијената, 52,5 % ($n=104$) је имало ендовидеостробиоскопски налаз по Хирану са описом 3 и 4. У испитиваној групи од 102 пацијента, 71,6% ($n=73$) је имало ендовидеостробиоскопски налаз по Хирану са описом 3 и 4. (графикон бр.27.) Да ли има разлике у ендовидеостробиоскопском налазу између испитиване и контролне групе, логистичком регресијом је показано да постоји статистичка значајност између ових група. У контролној групи значајно је већи број пацијената који су имали прву или другу категорију стробиоскопског налаза по Хирану у односу на испитивану групу. ($p=0,000$) (графикон бр. 27).

**Графикон 27. Дистрибуција пацијената по групама у односу на
ендовидеостробоскопски налаз**



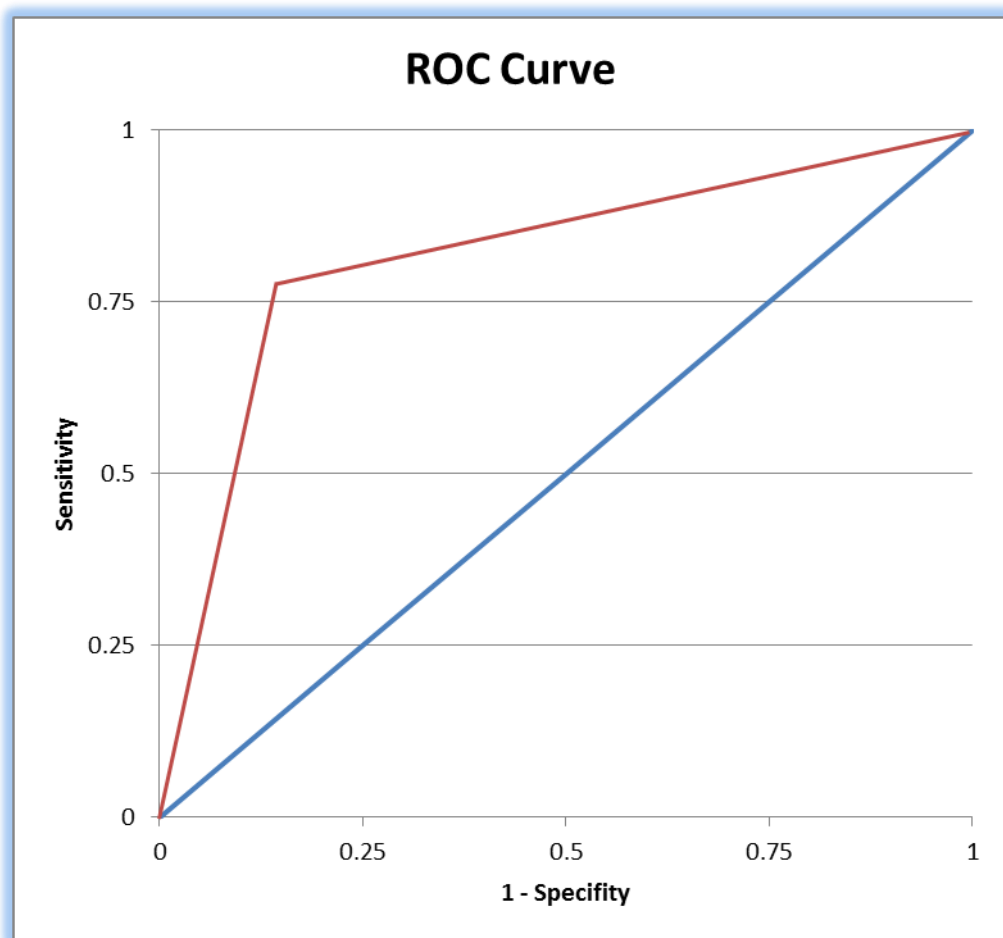
Логистичком регресијом смо утврдили да постоји статистичка значајна и то позитивна корелација између хистопатолошких налаза у контролној и испитиваној групи. Број пацијената са патохистолошким налазом карцинома гласница или атипичном хиперплазијом био је значајно већи у испитиваној групи у односу на контролну групу. (графикон бр. 28).

Графикон 28. Дистрибуција пацијената контролне и испитиване групе у односу на хистопатолошки налаз



У циљу испитивања дијагностичког значаја стробоскопије за потврду дијагнозе карцинома гласница коришћене су ROC криве. За вредност $area=0,813$, $p=0,001$, сензитивност теста је износила 76%, а специфичност 86%, што значи да је стробоскопија значајна дијагностичка метода у раном откривању карцинома гласница (графикон бр.29.)

Графикон бр. 29. Сензитивност и специфичност стробоскопије у раној дијагностици карцином гласнице



5. ДИСКУСИЈА

Глас је чудесан људски производ. По Станковићу фонација је акустичка перцепција вибрација гласница, а промуклост акустичка перцепција поремећених вибрација гласница. **(10)**. Најчешћи разлог за промуклост су функционалне дисфоније, псеудотумори, бенигни тумори, хронични ларингитис, папиломатоза ларинкса и малигни тумори.

У литератури нема прецизних података о учесталости хроничног ларингитиса, вероватно због удружености са тежим обољењима када се ретко и пријављује.

Према подацима American Cancer Societi, око 10.000 нових случајева карцинома ларинкса сваке године се дијагностикује у

Сједињеним Америчким Државама. Ови карциноми чине 0,9 % од свих дијагностикованих случајева малигнома. У САД 4 пута чешће обољевају мушкарци него жене. У другим земљама, мушкарци су погођени и до 10 пута чешће него жене.

Овај однос је смањен у последњих неколико година, а сматра се да је то због повећане учесталости карцинома глотиса и повећања пушења код жена.

Малигноми ларинкса чине 1-2% свих малигних болести широм света. Учесталост болести варира од земље до земље. Шпанија има једну од највиших стопа у свету, са учесталошћу око 20 оболелих на 100.000 становника. Пољска, Француска, Италија такође имају високе стопе обољевања од малигнома ларинкса. **(79)**

Хронични ларингитиси су дуготрајни, по правилу неспецифични запаљенски процес мукозе ларинкса, који може бити проширен и у дубље слојеве. Представља инфламаторни процес који одређује неповратне промене на слузници ларинкса.

Ларингитис се може сматрати хроничним уколико траје дуже од три месеца.

Мада нису приказани релевантни подаци о фреквенци хроничног ларингитиса, ипак постоје бројни етиолошки фактори: хроничне иритације, штетна испарења (радници у хемијској индустрији), прашина (радници у металној индустрији, прехранбеној индустрији, тешкој индустрији, рудари), пушење, алкохол, ларингофарингеални рефлукс, гастроезофагеална рефлуксна болест.(15)

Milislavljević и сарадници у свом истраживању значаја ендовидеостробоскопије у раном откривању карцинома гласница (n= 409) нашли су да алкохол конзумира свакодневно или повремено око 50 % испитаника. Активно конзумира дувански дим око 50% пацијента. Од укупног броја испитаника 2/3 чини градско становништво (80). Патохистолошки систем Љубљанске класификације садржи четири групе хиперпластичних лезија: једноставна хиперплазија (*hyperplasia simplex*), абнормална хиперплазија (базално/парабазална хиперплазија) (*hyperplasia abnormalis*), атипична хиперплазија(*hyperplasia atypica*), *carcinoma in situ*.(30). Прве две промене су бенигне, трећа је потенцијално малигна, а четврта представља карцином без инвазије. Љубљанска класификација се разликује од других класификација јер прави разлику између бенигну хиперплазија базалног и парабазалног слоја (абнормална хиперплазија) и потенцијално малигне (атипичне хиперплазије), затим прави разлику између *carcinoma in situ* и атипичне хиперплазије. За разлику од других, не везује појаву површинског кератинског слоја са малигном алтерацијом епитела који се налази испод кератинског слоја. Свака ендоскопска дијагностичка процедура која је способна да даје тачне информације о ларинским лезијама без оштећења ткива има суштинске предности у односу на стандардне биопсије (81). Ендовидеостробоскопија ларинкса је корисно дијагностичко средство у дијагностици патологије гркљана , нарочито код хроничних ларингитиса и раног откривања карцинома гласница, јер омогућава добру

визуелизацију вибрација гласница. Присуство невибрирајућег сегмента гласница као и одсутне вибрације гласница представљају сумњу на малигни процес. Стробоскопско испитивање пружа информације о локализацији и карактеристикама лезија, олакшавајући процену могућности постојања клиничке сумње на карцином. **(82- 84).**

Kavaida и сарадници истичу значај ендовидеостробоскопије у прецизности и тачности података које ова метода пружа. **(85).**

Карцином гласнице настаје у покрову (епителу) гласнице. Захваћена патолошким променом у почетку, гласница вибрира асиметрично и ирегуларно, мукозни талас је на почетку редукован, а напредовањем карцинома мукозни талас у потпуности нестаје. Када се запази адинамични (невибрирајући) сегмент то је одличан показатељ места са кога треба узети биопсију **(6,15).**

У нашим резултатима од укупног броја испитаника ($n=102$), ендовидеостробоскопски абнормалан налаз био је у 84,3%, од чега је у 24,5% истим прегледом постављена сумња на малигни процес .

Стробоскопија има значај у детекцији почетног карцинома у односу на премалигне лезија и може да укаже на ширење тумора изван *Реинке*-овог простора, али не и на степен инвазије дубљих структура. За степен инвазије дубљих структура неопходан нам је и хистопатолошки налаз биоптираног ткива.

Резултати нашег испитивања су показали да од 24,5% пацијената са сумњом на малигни процес постављеном ендовидеостробоскопским прегледом, њих 52% ($n=13$) је хистопатолошки верификован као карцином гласница.

Gamboa налази у 15 случајева одсуство мукозног таласа као суспектан стробоскопски налаз . Код 13,4% ($n=2/15$) пацијента хистопатолошки је дијагностикована тешка дисплазија, а код 46,7% ($n=7/15$) пацијената хистопатолошки је потврђен планоцелуларни карцином . Код 26,7% ($n=4/15$) пацијента није било ћелијске атипичности

у хистопатолошком препарату. Код преостала 13,4% пацијента (n=2/15) у хистопатолошком препарату била је блага диспалазија. **(86)**

Кинески аутор *Zhonghua* и сарадници су у поређењу ендовидеостробоскопског и патохистолошког налаза биоптираног ткива гласница нашли, да од 52 патолошки измењена стробоскопска налаза, патогномонични знак за карцином гласница, (невибрирајући сегмент гласнице или одсутне вибрације гласница) је био присутан код свих хистопатолошки потврђених карцинома гласнице (n=14). Исти аутори закључују да је стробоскопија корисно средство у дијагностици преканцерозних лезија, као и раном откривању глотисног карцинома **(87)**

Многи други аутори су такође потврдили корелацију стробоскопског и хистопатолошког налаза **(33,72)**.

Јапански аутори у стробоскопском испитивању вибрација гласница користе 4% лидокаин хидрохлорид **(88)**. У нашем испитивању нисмо користили анестетик, јер смо сматрали да било која врста локалне анестезије ремети процес вибрација гласница и не даје реалну слику о циклусу вибрација.

У контролној групи (n=198) просечна старост је 49 година, а у испитиваној групи (n=102) просечна старост је 54 година, подаци из литературе, налазе да је просечна старост пацијента око 60 година. **(6,21)**. *Gallo (2004), Dufour (2004), Brumund (2005)*, долазе у својим истраживањима до сличних резултата. Средња вредност старосне доби се креће од 58-62 године. *Mendenhall 1999*. предлаже скрининг програм за све пушаче изнад 40. године као допринос раном откривању карцинома ларинкса. **(6)**

У нашем истраживању од укупног броја испитаника, 82,4% (n=84/102) је мушког пола и 17,6% (n=18/102) женског пола. *Gugatska* и сарадници су у свом истраживању хиперпластичних епителних лезија гласница, комбиновањем ексфолијативне

цитологије и ларинговидеостробоскопије такође укључили знатно већи број мушкараца(33).

Шпански аутори су у испитивању значаја стробоскопије у дијагностици хроничних ларингитиса такође имали скоро двоструко више мушкараца. (86). *Kluch i Olzevski* у свом истраживању укључили су такође двоструко више мушкараца него жена (89). У разним деловима света овај однос је различит и креће се најчешће у распону од 4:1 до 20:1 у корист мушкараца. *Крејовић (1981)* налази свега 1,83% жена тј. однос мушкараца и жена 56:1., *Večerina (1986)* налази однос 7,5:1, док *Giovanni (2001)* налази у Француској однос 41:1, а *Dufour (2004)* однос међу половима 12:1 у корист мушкараца (6,65,90).

Мумовић наводи податак да је расподела испитаника мушког и женског пола 2:1, али да тај тренд опада у корист жена, јер све више жена пуши и конзумира алкохол.(6).

Међусобни однос броја оболелих мушкараца и жена је чини се променљив у односу на временску и регионалну дистрибуцију. На нашим просторима тај однос је био знатно више у корист мушке популације седамдесетих и осамдесетих година прошлог века, да би у последње време чешће било забележено веће учешће женске популације.

Ово се можда може довести у везу са већим конзумирањем никотина међу женама.

Simpson и сарадници су у испитивању идиопатског ларингитиса укључили чак 93% жена, а сви испитаници су били непушачи (91). *Glas K* и коаутори су 2008.год. на 54 испитаника урадили истраживање о утицају пушења на канцерофобију и путем VHI (глас хеникеп индекс), утврдили да се пушачи ништа више не боје од непушача обољевања од рака гркљана.(92).

Barnes наводи да дуван садржи неколико хемијских карциногена међу којима су најпознатији бензопирени и нитрозамини. Експерименталне студије указују да бензпирен доводи до мутације по типу трансверзије Г-Т (гуанин-тимин) (62).

Регионалне разлике могуће је довести у везу са генетским, нутритивним факторима и аерозагађењем **(6)**.

Степен могуће карциногености се доводи у везу са дозом, али постоји индивидуална преосетљивост у смислу генетске варијабилности у метаболисању дуванских карциногена. Такође постоје полне разлике у метаболисању- жене су осетљивије. У односу на локализацију штетнији ефекат је запажен у односу на ларинкс него на усну шупљину **(63)**.

Пушачи цигара и лула су такође под великим ризиком -12 пута већим од непушача **(63)**. Марихуана (обично удружена са конзумирањем алкохола и дувана) сматра се да има још јачи карциногени ефекат и израженији на горњим дисајним путевима.

Митровић - У свом испитивању пацијената са туморима гласница утврдио да је 80% пацијената пушачи, а 75% пуши дуже од 20 година; **(64)**

Duofor - налази да од 118 оболелих од малигнома главе и врата само 2 су непушачи, пушачи конзумирају од 10 до 176 паклица цигарета. **(65)**

Laccourreye O. – Од укупног броја оболелих од рака гркљана пушачи су 98,5 % испитаника који конзумирају 20-130 кутија цигарета годишње. **(67)**

Brouha налази да је од укупног броја испитаника - 90 % оболелих од карцинома ларинкса су пушачи. Прекид пушења не може бити сигуран предуслов заустављања процеса карциногенезе и може заварати пацијента. **(68)**

У нашем испитивању, од укупног броја испитаника (n=102), 87,3 % били су пушачи.

У испитиваној групи средња вредност пушачког стажа била је око 24 године, а највећи број испитаника имао је пушачки стаж од 30 година.

Reiter и сарадници су у студији од 100 испитаника са дијагнозом хроничног ларингитиса имали 50 пушача (n=50, 50%) **(93)**. Код *Simpsona* и сарадника у испитивању идиопатског улцерозног ларингитиса сви испитаници су били непушачи

(91). *Baletić* и сарадници у испитивању учесталости хроничног ларингитиса код дувача стакла, налазе да су 66% испитаника били пушачи, а око 77% пацијената активно су конзумирали алкохол. Удисање димних гасова, честица прашине, односно директно излагање горњих дисајних путева овим факторима доводе до веће појаве хроничног ларингитиса него код контролне групе радника запослених у истој фабрици. (94).

Maier на узорку од 200 оболелих од карцинома главе и врата у поређењу са 800 здравих налази сигнификантно присуство следећих фактора ризика: 2х чешће присуство конзумирања алкохола и дувана који имају синергистичко дејство, 2х чешће су нежењени или разведени у групи оболелих, и значајно је нижи ниво образовања и дуготрајна изложеност цементној прашини у групи оболелих. (59).

Brouha наводи да је пораст броја оболелих од карцинома главе и врата условљен већом употребом алкохола. (68)

Wilson и сарадници наводе да фактори ризика за појаву карцинома ларинкса могу бити: генетски фактори, исхрана, локални иританси слузнице, вируси (папилома вируси), ацидна, пепсинска или друга хронична ларингеална инфламација. (61)

Mendenhall сумирајући бројне студије наводи снажну повезаност карцинома ларинкса са: пушењем, (укључујући и пасивно пушење), злоупотребом алкохола, продуженом експозицијом фосилним горивима и хемикалијама као што су никал и азбест, ларингеалном папиломатозом и лошим социо-економским условима. (6)

Dufour и сарадници су у својој студији од 118 оболелих од карцинома ларинкса имали само 2 непушача (65).

У нашем истраживању испитујући утицај различитих фактора на појаву адинамичног сегмента и одсутних вибрација гласница, а подразумевајући да ова два налаза представљају клиничку сумњу на карцином гласница добили смо да су иритације, дужина пушачког стажа и године живота фактор ризика који је значајно удружен са појавом одсутних вибрација и адинамичног сегмента. За старост **OR** је 1,048 (CI 95% 1,021-1,075), за дужину пушачког стажа **OR** је 1,051 (CI 95% 1,023-1,079), а за присутност иритација у радној или животној средини **OR** је 2,823 (CI 95% 1,273-6,260). Сличне факторе ризика пронашли су и многи други аутори. *Villanueva-Reyes* у свом истраживању налази да 26% испитаника наводи прашину на радном месту, изложеност механичким и хемијским иритацијама, испарењима, лаковима и бојама, присуство влаге као узроке проблема са гласом. **(95)**. Утицај хроничних иритација у радној и животној околини на појаву хроничног ларингитиса утврдили су пољски аутори *Orecka* и сарадници **(96)**.

Када посматрамо испитивану и контролну групу, а у односу на класификацију занимања, највећи број пацијената био је у нивоу 4, чији квалитет гласа није значајније везан за професију. Готово више од половине испитаника у испитиваној и у контролној групи нашли су се у нивоу 4 класификације занимања. Анализом фактора који утичу на појаву карцинома гласница, у нашем истраживању добили смо да су пол, старост, дужина пушачког стажа, конзумирање алкохола и ГЕРБ фактори ризика за појаву карцинома гласница. За пол **OR** је 0,127 (CI 95% 0,17-0,959,) за старост **OR** је 1,109 (CI 95% 1,058-1,163), за дужину пушачког стажа **OR** је 1,077 (CI 95% 1,031-1,125), за алкохол **OR** је 3,270 (CI 95% 1,66 - 9,170) и за присуство гастроезофагеалне рефлуксне болести **OR** је 0,063 (CI 95% 0,008 – 0,472).

Wünsch , налази да велики број пацијената са карциномом ларинкса представљају испитаници који су изложени дејству различитих механичких и хемијских иритација (цементна прашина, азбест, лак, метални прах) у животној или радној околини. **(83)**..

Lee (1999) помиње професионалне иритансе као што су дрвна, метална, текстилна, угљена прашина, нафталин, азбест, сумпорна киселина и радијација као могуће факторе ризика. . **(60)**

Теодоровић (2004) налази сигнификантно повећан релативни ризик од оболевања од карцинома ларинкса код пацијената у хемијској индустрији. Присуство буке (*Lombard efekat*) у радној средини ремети нормалну комуникацију и погодује свесној или несвесној злоупотреби гласа -*vocal abuse* **(97)**.

У периоду после бомбардовања 1999. године сигнификантност је уочена и у погледу присуства хемијске иритације **(60)**. *Duofor*, пак наводи да од 118 пацијената са Т3 карциномом ларинкса 75% конзумира више од 1 чаше алкохола по оброку. **(65)**.

Аустријски аутори истичу као главни фактор ризика пушење, а алкохол је мање уплетен у односу на друге структуре ларинкса и екстраларингеалне локализације малигнома **(66)**. *Митровић* налази 62,5 % оболелих од тумора гласница у пацијената који интензивније узимају алкохол, а око 35% конзумира алкохол дуже од 20 година. **(64)**.

Промуклост која је трајала дуже од три месеца била је присутна у 57,8% (n=59/102), пацијената , што је имао и *Gamboa* у свом истраживању.**(86)** . Дужина промуклости је износила око 5 месеци.

Пацијената који су промукли од 1 - 2 месеца било је 41,2% (n=42/102), а само 1% (n=1/102) је било у групи пацијената код којих је промуклост трајала до 1 месеца.

Ови резултати указују на значај континуиране едукације пацијената, а и лекара у свим нивоима здравствене заштите. **(98)**

Промуклост дужа од две недеље је сигнал да се нешто дешава на гласницама, те да таквог пацијента треба упутити оториноларингологу. **(6, 21)**. *Митровић* налази промуклост код свих пацијената са карциномом ларинкса. (65). узрок промуклости код ових болесника се објашњава повећањем крутости гласнице и појавом секундарних хиперкинетских вентрикуларних механизма. Један од узрока је и поремећај неурорецепторних механизма слузнице у раним стадијумима болести, пре појаве инфилтрације *ламине проприе*. **(6)**

Клиничке процене лезије глотиса са сумњом на малигнитет подразумевају опис њихових локализација и промене у боји и дебљини епитела, које су иначе уобичајене на терену хроничног ларингитиса. Важно је да се процени да ли лезија прелази преко граница базалне мембране и да ли инфилтрише вокални лигамент. Дефинитивна дијагноза се обезбеђује хистопатолошком верификацијом, стробоскопски сумњивог ткива на малигни процес. **(86)**

Gamboa и сарадници истичу значај стробоскопског прегледа ларинкса, нарочито код хроничног ларингитиса. Абнормалности у вискозоеластичним својствима гласница ометају простирање мукозног таласа у току процеса фонације, а са напредовањем малигног процеса доводе до потпуне фиксације гласница. **(86)**

У нашем истраживању од 300 пацијената (102 у испитиваној и 198 у контролној групи) имали смо, (а на основу ендовидеостробоскопског налаза) 18% (n=54/300) сумњи на малигни процес гласница. Хистопатолошки је потврђен карцином гласница код 27,8 % (n=15/54) пацијента, а код 1,33 % (n=4/300) пацијента није било уоченог патогномичног стробоскопског налаза за карцином, а хистопатолошки је потврђен у 0,33% (n= 1/300) карцином гласнице. Шпански аутори то и потврђују у свом

истраживању и истичу да присуство мукозног таласа не искључује апсолутно малигни процес на гласници. **(86)**

У контролној групи значајно је већи број пацијената који су имали прву или другу категорију стробоскопског налаза по Хирану у односу на испитивану групу.

Постојала је и статистички значајна корелација између хистопатолошких налаза у контролној и испитиваној групи. Број пацијената са патохистолошким налазом карцинома гласница или атипичном хиперплазијом (потенцијална малигност) био је значајно већи у испитиваној групи у односу на контролну групу.

Коришћење стробоскопског прегледа дозвољава нам да се идентификују и најмање промене при циклусу вибрација гласница, тј. да се идентификују сумњиве арее на малигни процес. **(15, 21, 86)**. Важност ендовидеостробоскопије је у раној дијагностици Т1 карцинома гласница, а на основу присуства динамичног сегмента и одсутних вибрација гласница. **(82)**. У колико постоји фонаторни застој (присуство динамичног сегмента и одсутних вибрација гласница) у трајању од 2-3 недеље индикована је микроларингоскопија са биопсијом гласница **(83)**. У случају промуклости дуже од 14 дана, ендовидеоларингостробоскопија је метода избора у процени потребе за микроларингоскопијом и хистопатолошком верификацијом. **(72)**

Gamboa и сарадници налазе да од 15 испитаника, код којих је постојала стробоскопска сумња на карцином (одсуство вибрација гласница) код 2 пацијента дијагностикују тешку дисплазију, а код 7 пацијента планоцелуларни карцином гласнице. Код 6 пацијента није била присутна ћелијска атипичност. Због тога могућност дијагностиковања тешке дисплазије или карцинома гласнице је много већа, када је одсутан мукозни талас, него могућност дијагностиковања лезије без ћелијске атипичности. **(86)**

Matsubara и сарадници налазе у групи од 47 пацијената са глотисним карциномом код 17 пацијената са узнапредовалим стадијумом одсуство мукозног таласа обострано. Код

22 пацијента налазе одсутан мукозни талас, захваћене гласнице и редукован мукозни талас незахваћене гласнице, указујући да захваћена гласница омета вибрацију и здраве гласнице. Авибрациони сегмент настаје ако је захваћено мање од $1/3$ гласнице. Ако су захваћене предње $2/3$ гласнице мукозни талас потпуно изостаје на захваћеној гласници, али је смањен и на незахваћеној гласници уз скраћену амплитуду. Ако су обе гласнице захваћене, мукозни талас и амплитуда се називају само у незахваћеним деловима. **(6)**

Патолошки стробоскопски налаз постојао је код 30 пацијената, а хистопатолошки дијагностикован карцином гласнице код 3, док је 20 пацијената имало атипичну хиперплазију и 7 пацијената абнормалну хиперплазију епитела **(41)**

У нашем испитивању, а у циљу испитивања сензитивности и специфичности стробоскопије за потврду дијагнозе карцинома гласница коришћене су ROC криве. За вредност $\text{area}=0,813$, $p=0,001$, сензитивност теста је износила 76%, а специфичност 86%, што значи да је стробоскопија значајна дијагностичка метода у раном откривању карцинома гласница. *Reiter* је у свом испитивању које је обухватало 100 испитаника посумњао на карцином гласнице у 6% испитаника, на основу присутности динамичног сегмента и одсутности вибрација. Хистопатолошком верификацијом висок степен дисплазије откривен је код 1 пацијента, а код 2 пацијента *carcinom in situ*. **(93)**.

Gugatshka и сарадници у свом истраживању налазе такође патолошки стробоскопски налаз код свих хистопатолошки потврђених карцинома. На узорку од 130 пацијената, инвазивни карцином је у 32 случаја. Комбиновање цитологије и преоперативног стробоскопског налаза омогућава рано откривање карцинома глотиса са сензитивношћу 97%. **(33)**.

У нашем истраживању смо добили да је сензитивност стробоскопије износила 76%, а специфичност 86%, што значи да је стробоскопија значајна дијагностичка метода у раном откривању карцинома гласница. Сензитивност ове методе су показали други аутори (**72, 99**).

Најважније је откривање и евалуација лезија епитела које су назване преканцерозне лезије ларингса. Преканцерозне лезије ларингса се могу дефинисати као генетске промене у епителу ларингса, са последичном променом морфологије епитела, које могу али не морају да постану карцином. (**22**)

Најбитније у клиничкој пракси је праћење, односно, редовни контролни прегледи пацијената са хроничним ларингитисом код којих је хистопатолошка дијагноза била атипична хиперплазија. Случајеви једноставне и базалне/парабазалне хиперплазије не захтевају даљи третман након екцизионе биопсије. Строго се саветује одстрањење могућих штетних утицаја средине (пушење, механичке и хемијске иритације у радној и животној средини, ГЕРБ ...), а у случају појаве нове лезије гласница, потребно је поновити екцизију (**12,25**). Једноставна хиперплазија не захтева даљи третман, осим у случају поновне лезије гласница, а атипична хиперплазија захтева континуирано праћење и даљи третман пацијената.

У нашем раду код пацијената са абнормалном и/или атипичном хиперплазијом ординирали смо аеросол терапију уз интензивну фоњатријску рехабилитацију. Обе групе пацијената су редовно стробоскопски контролисане .

Лечење преканцероза је и даље слично ходању на оштрици ножа (**18, 26, 43**).

Најбољи тренутак за лечење не би смео да се пропусти због неадекватног поступка, али интервенција не сме бити превише радикална да непотребно оштећује функције.

Ларингомикроскопија и микрохирургија са екцизијом микрофлапа стандардним инструментаријумом или ласером је терапија избора у лечењу преканцероза, уз

учестале контролне прегледе, где је значај стробоскопије и праћење вибрација гласница од изузетног значаја.

У нашем истраживању 35,3% испитаника је имало атипичну хиперплазију која захтева редовно контролисање пацијената, где значај стробоскопије долази до пуног изражаја.

Ова тврдња је базирана на претпоставци да су интраепителне хиперпластичне лезије почетна фаза, а инвазивни карцином је крај процеса карциногенезе - вишефазног процеса трансформације нормалних ћелија у карциномске.

Кинески аутор *Zhonghua* и сарадници су у поређењу ендовидеостробоскопског и патохистолошког налаза биопсираног ткива гласница нашли да од 52 патолошки измењена стробоскопска налаза, у смислу постојања патогномоничног знака за карцином гласница, (невибурајући сегмент гласнице или одсутне вибрације гласница), био је присутан код свих хистопатолошки потврђених карцинома гласнице (n=14).

Редукован мукозни талас и одсутне вибрације гласница биле су присутне у 9,6%.

Исти аутори закључују да је стробоскопија корисно средство у дијагностици преканцерозних лезија, као и раном откривању глотисног карцинома (87)

Абнормалан стробоскопски налаз који није сумња на карцином гласница може да се сретне у многим придруженим болестима код болесника са хроничним ларингитисом (ХОБП, бронхијална астма, ГЕРБ.....).

У нашем истраживању код 24,5% (n=25/102) постојала је хронична обструктивна болест плућа или бронхијална астма, док је гастроезофагеалну болест имало 41,2% (n=42/102) испитаника. Сличне резултате имао је и *Reiter* у свом истраживању.

Бронхијалну астму или ХОБП имало је 25% пацијената, а 35% ГЕРБ (93).

Наши резултати нису показали да су ГЕРБ, пушење, пол и занимање фактори ризика за абнормалан ендовидеостробоскопски налаз. *Qadeer* и сарадници су нашли да

пацијенти који имају ГЕРБ имају 2-3 пута већу шансу да оболе од карцинома ларинкса.(100).

На студији од 10 000 пацијената са карцином ларинкса –рефлукс је пронађен код 55% пацијената који су пушачи и у око 48 % непушача са Са ларинкса. (72).

Сви испитаници су имали дијагнозу хроничног ларингитиса (n=102), са 96,1% (n=98/102) пацијената који су имали позитиван кожни тест на стандардне инхалаторне алергене. Алергија дисајних путева може да буде један од фактора који ремети циклус процеса вибрације гласница. *Turley R.* и сарадници, такође налазе у свом испитивању значајну улогу алергијског и неалергијског ринитиса у настанку ларингитиса, као јединственог дисајног пута, што се може објаснити резонаторском улогом горњих дисајних путева у продукцији гласа. (101). Енглески аутори истичу утицај алергије, односно атопије, на појаву дисфоније. Алергијски измењена слузница носа, ждрела, као и појачана носна секреција, едем слузнице горњих респираторних путева инхибира улогу резонатора у фонацијском апарату, а самим тим доводи до дисфоније.(83). *Jackson-Menaldi SA* и сарадници истичу да инхалаторни алергени могу бити скривени, али врло често узрок хроничног ларингитиса ,те се морају укључити у протокол претрага дисфонијских пацијената узрокованих хроничним ларингитисом.(102)

ГЕРБ има за последицу класичне симптоме као што су пироза (горушица) и регургитације које дају клиничку слику ГЕРБ-а (гастроезофагеалне рефлуксне болести).(69, 70).

Хронични алергијски процеси могу да захвате горње и доње дисајне путеве, односно могу имати утицај на активатор гласа (плућа), генератор гласа (ларинкс) и резонатор

гласа и говора (супраглотичне и субглотичне резонантне структуре).(21), али пацијенти са рекурентним алергијским ларингитисом не морају да развију хронични ларингитис. (103)

Randhawa PS и сарадници су у свом истраживању утврдили да степен оптерећења инхалаторним алергеном корелира са степеном дисфоније.(104).

Антиалергијски третман обухвата избегавање алергена и остале методе специфичног антиалергијског третмана уз примену локалних и ретко системских стероида, антихистаминика. Примена локалних стероида може да утиче на појаву гљивичне инфекције, која може да доведе до промена у изгледу слузнице ларинкса са последичном дисфонијом, без значајног поремећаја вибрационог циклуса гласница (21).

Nunes и сарадници у приказу случаја, ларингеалне микозе (након примене инхалаторне кортикостероидне терапије код ХОБП), истичу значај ендоскопских метода у диферцијалној дијагнози са малигномима глотиса. (105)

Saraydaroglu на 530 урађених микроларингоскопских прегледа са биопсијом, у 11 случајева доказује микозу ларинкса, од којих је 4 пацијента било на инхалаторној кортикостероидној терапији због обструктивне болести плућа. (106).

У нашем истраживању од 300 испитаника само је један пацијент имао ларингеалну микозу и више месеци је користио аеросол – кортикостероидну терапију због ХОБП.

У нашем испитивању добијени резултати су показали да је 15,7% (n=16/102) пацијената имало хипотиреозу, 27,5% (n=28/102) хипертиреозу а 56,9% (n=58/102) нормалан налаз. Хиперфункција штитасте жлезде доводи до хиперкинезије у ниво генератора гласа, а ендовидеостробиоскопским прегледом налазимо сличан налаз као код хроничног ларингитиса. Код хроничног ларингитиса налазимо мање или више

редукован мукозни талас, а код хиперкинетске дисфоније бројне ектатичне промене у нивоу глотиса.**(6,15,107).**

Све раније наведено указује да абнормалан стробоскопски налаз захтева редовно праћење пацијента. У студији која је урађена у Бразилу, *Isenberg JS* и сарадници у свом истраживању закључују да ризик од развоја малигне болести корелира са тежином дисплазије утврђене на почетној биопсији. Врло су важни контролни прегледи и праћење пацијената, где битну улогу игра ендовидеостробоскопски преглед ларин са.**(108)**

Милисављевић и аутори истичу да се значај ендовидеостробоскопије огледа у раном откривању преканцерозних стања и карцинома ларинкса јер се могу запазити и лезије у самом зачетку што је добар предуслов успешног лечења и излечења.**(80)**

Третман карцинома глотиса је веома комплексан и зависи од бројних фактора: степена диференцираности, дубине инвазије, имунолошког општег здравственог стања пацијента, животног доба и придружених болести, као и прихватања третмана у зависности од даљег квалитета живота.

Клинички преглед, па ни ендовидеостробоскопија ларинкса не може тачно да предвиди ризик од малигне болести, а будућа истраживања, укључујући и геномске оцене лезија могу да помогну у оцени биолошког понашања лезија.**(108)**

6. ЗАКЉУЧЦИ

1. Ендовидеостробоскопија је високо сензитивна и специфична метода у раном откривању карцинома гласница.
2. Стробоскопски налаз је у позитивној корелацији са хистопатолошким налазом биопсије гласница.
3. Ендовидеостробоскопски преглед је сензитивнија метода у откривању преканцерозних лезија код хроничног ларингитиса у односу на индиректну ларингоскопију.
4. Демографске и социоекономске карактеристике утичу на појаву хроничног ларингитиса и карцинома гласница.
5. Дужина пушаког стажа, иритације и старост су фактори ризика за појаву адинамичног сегмента и одсутних вибрација гласница.
6. Пол, старост, дужина пушачког стажа, ГЕРБ и алкохол су фактори ризика за настанак карцинома гласница.

7. ЛИТЕРАТУРА

- 1) Stanković DP. Onkološka studija prednje komisure larinksa s posebnim osvrtom na puteve i pravce tumorskog širenja (magistarski rad). Beograd: Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet; 1988.
- 2) Tucker MH. The larynx. 2nd ed. Stuttgart-New York: Thieme Medical Publishers Inc.; 1993.
- 3) Adams J. et al. An external landmark for the anterior commissure. *Laryngoscope* 1999;109:1134-6.
- 4) Kirchner AJ. Atlas on the surgical anatomy of laryngeal cancer. San Diego-London: Singular Publishing Group Inc;1998.
- 5) Đukić V, Nešić V. Hirurška anatomija i fiziologija larinksa *Acta clinica* 2008, vol. 8, br. 3, str. 21-47
- 6) Mumović G. Terapija disfonije posle parcijalnih disfonija posle parcijalnih laringektomija (doktorska disertacija). Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 2008.
- 7) Jović RM. Larinks. Anatomija larinksa U: Jović R Med. otorinolaringologija. Hirurgija glave i vrata. Novi sad: Univerzitet u Novom sadu, Medicinski fakultet, 2006; 246-51.
- 8) Petrović Ž. Značaj procene lokalne i regionalne proširenosti supraglotisnih karcinoma larinksa u planiranju terapije (doktorska disertacija). Beograd: Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu; 1986.
- 9) Đukić V. Laringologija, traheobronhoeffagologija. U Otorinolaringologija sa maksilofacijalnom hirurgijom. niverzitet u Beogradu, Medicinski fakultet 2004
- 10) Stanković P. Dileme i kontraverze u neurohistologiji larinksa. *Acta otorhinolaryngol Serb* ;1998:562

- 11) Junqueira LC, Carneiro J. Osnovi histologije. Data status. Beograd 2005.
- 12) Kambič V, Gale N. Epithelial hyperplastic lesions of the larynx. Elsevier; 1995.
- 13) Fechner RE, Mills SE. Larynx and pharynx. In: Sternberg SS ed. Hystology for pathologists. Raven Press, New York 1992:443-445
- 14) Hirano M. Morphological structure of the vocal fold as a vibrator and its variations. Folia Phoniatr. 1974 ;26:89-94.
- 15) Milutinović Z. Klinički atlas poremećaja glasa. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 1997:89-92.
- 16) Hirano M. Clinical examination of voice. Wien: Springer-Verlag; 1981.
- 17) Hagen P, Lyons GD, Nuss DW. Dysphonia in the elderly: diagnosis and management of age-related voice changes. South Med J 1996;89(2):204-7.
- 18) Rucci L, Gammarota L, Cirri BBM. Carcinoma of the anterior commissure of the larynx: I: embriological and anatomic considerations. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996;105:303-9.
- 19) Adams J. et al. An external landmark for the anterior commissure. Laryngoscope 1999;109:1134-6.
- 20) Schutte KH, Švec GJ, Šram F. First results of clinical application of videokymography. Laryngoscope 1998;108:1206-10.
- 21) Mumovic G. Konzervativni tretman disfonija. Novi Sad : Medicinski fakultet-edicija Monografije : 2004.
- 22) Gale N et al. The ljubljana classification: A practical strategy for the diagnosis of laryngeal precancerous lesions. Advan Anat Path, 2000 ;7:240-251.
- 23) Friedman I, Ferlito A. Precursors of squamous cell carcinoma. In: Ferlito A ed. Neoplasms of the larynx, 1993:97-111.

- 24) Crissman JD. Upper aerodigestive tract. In: Henson DE, Albores-Savedra J. Pathology of incipient neoplasia, 2nd ed. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1993: 1-63.
- 25) Gale N, et al. Current review on squamous intraepithelial lesions of the larynx. Histopathology. 2009;54(6):639-56.
- 26) Kumar V, Cotran R, Robbins S. Onove patologije. Školska knjiga, Zagreb 1994: 171-260.
- 27) Sadri M., McMahon J., Parker A. Management of laryngeal dysplasia: a review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2006 263: 843–852.
- 28) Bouquot JE, Gnepp DR () Laryngeal precancer: a review of the literature, commentary, and comparison with oral leukoplakia. Head Neck. 1991 13:488–497
- 29) Kleinsasser O. Tumors of the larynx and hypopharynx. George Thieme, Thieme Medical Publisher Inc, Stuttgart, New York, 1988; pp: 61-74.
- 30) Pavlović B. Ispitivanje povezanosti ekspresije inhibitora ciklin zavisnih kinaza sa patološkim i kliničkim karakteristikama papilloma, displastičnim i hiperplastičnim lezijama epitelarinksa. (magistarska teza). Beograd. Medicinski fakultet. Univerzitet u Beogradu; 2009.
- 31) Hellquist H, Cardesa A, Gale N, Kambic V, Michaelis L. Criteria for grading in the Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions. A study by members of Working Group on Epithelial Hyperplastic Laryngeal Lesions of European Society of Pathology. Histopath 1999;34:226-233
- 32) Scully RE et al. Histological typing of female genital tract tumors. Berlin: Springer, 1994.
- 33) Gugatschka M, Kiesler K, Beham A, Rechenmacher J, Friedrich G. Hyperplastic epithelial lesions of the vocal folds: combined use of exfoliative cytology and laryngostroboscopy in differential diagnosis. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2008; 265: 797-801.

- 34) Veljković M., Krstić Miljan, Jančić Snežana A., Katić Vuka V. Uloga citopatologije u ranoj dijagnostici cervikalnog karcinoma *Acta medica Medianae* 2002, 41(5); 77-89
- 35) Maier H, Tish M. Epydemiology of laryngeal cancers: results of the Heidelberg case-control study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; suppl 527:77-81.
- 36) Shanmugaratnam K, Sobin LH Histological typing of tumours of the upper respiratory tract and ear. WHO international classification of tumours. 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York(1991).
- 37) Barnes L, Eveson JW, Reichard P, Sidransky D. Pathology and genetics of head and neck tumours. WHO classification of tumours, IARCS Press, Lyon, (2005) pp 140–143.
- 38) Kambič V, Lenart I. Notre classification des prognosis of hyperplasies de l' epithelium du larynx au point de vue prognostic. *JFORL* 1971;20:1145-50.
- 39) Fleskens S, Slootweg P. Grading systems in head and neck dysplasia: their prognostic value, weaknesses and utility. *Head Neck Oncology* , 2009 ,May 11;1:11.
- 40) Vukašinović M, Đukić V, Stanković P., Ugrinović A, Milovanović J., Dijagnostički protokol kod promuklosti *Acta clinica*, 2008; 8(3), str. 48-66
- 41) Stojanović J. Značaj endovideostroboskopija u dijagnostici i terapiji disfonija (rad uže specijalizacije). Beograd: Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet; 2008.
- 42) Richard T. Kelley, Raymond H. Colton, Janina Casper, Ashley Paseman, David Brewer Evaluation of Stroboscopic Signs, *Journal of Voice*, In Press, Corrected Proof, Available online 22 July 2010
- 43) Bouquot JE, Gnepp DR Laryngeal precancer: a review of the literature, commentary, and comparison with oral leukoplakia. *Head Neck* (1991) 13:488–497
- 44) Arens C, Glanz H, Dreyer T, Malzahn K. Compact endoscopy of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003 ; 112:113–119.

- 45)** Califano J et al. Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerisation. *Cancer Res* 1996;56:2488-2492.
- 46)** Lalwani KA.. Current diagnosis and treatment in otolaryngology and head and neck surgery, 2nd Edition. Lange medical books/McGrawHil. (2004) :p464
- 47)** Stefanović S. Prekancerozna stanja larinksa. Naučna knjiga, Beograd, 1981.
- 48)** Hong WK, Endicott J, Itri LM, Doos W, Batsakis JG, Bell R et al (1986) 13-cis-Retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med* 315:1501–1505.
- 49)** Lentsch EJ, Myers JN. New trends in the etiology, diagnosis, and management of laryngeal dysplasia. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001; 9; 74–78.
- 50)** Issing WJ, Struck R, Naumann A (1997) Positive impact of retinyl palmitate in leukoplakia of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 254(Suppl 1):S105–S109.
- 51)** Papadimitrakopoulou VA, Clayman GL, Shin DM, Myers JN, Gillenwater AM, Geopfert H et al (1999) Biochemoprevention for dysplastic lesions of the upper aerodigestive tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125:1083–1089.
- 52)** Papadimitrakopoulou VA (2000) Carcinogenesis of head and neck cancer and the role of chemoprevention in its reversal. *Curr Opin Oncol* 12:240–245.
- 53)** Chan G, Boyle JO, Yang EK, Zhang F, Sacks PG, Shah JP et al Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 1999 59:991–94.
- 54)** Biel MA Photodynamic therapy and the treatment of neoplastic diseases of the Larynx. *Laryngoscope* 104:399–403
- 55)** Manyak MJ, Russo A, Smith PD, Glatstein E (1988) Photodynamic therapy. *J Clin Oncol* 6:380–91.
- 56)** Biel MA Photodynamic therapy of head and neck cancers. *Semin Surg Oncol* 11:355–359.

- 57)** Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis. In Head and Neck surgery- Otolaryngology, 4th edition; LWW (2006).
- 58)** Maier H, Dietz A, Junemann HK, Heller DW. Risiko faktoren bei plattenepithel karzinomen der mundhohle, des oropharynx, des hypopharynx und des larynx. Dtsch Med Wochenschr 1990;115:843-50.
- 59)** Mendenhall WM, Million RR, Stringer SP, Cassis NJ. Squamous cell carcinoma of the glottic larynx: a review emphasizing the University of Florida Philosophy. South Med J 1999;92(4):385-93.
- 60)** Lee JK. Essential otolaryngology. 7th ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange; 1999.
- 61)** Wilson AJ. What is the evidence that gastroesophageal reflux is involved in the etiology of laryngeal cancer? Curr Opin in Otolaryngol Head and Neck Surg 2005;13:97-100.
- 62)** Bernes L. Surgical Pathology of the head and neck. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2001:113-209.
- 63)** Spitz RM, Trizna Z. Molekular epidemiology and genetic predisposition for head and neck cancer. Chapter 2: basic science of head and neck cancer In: Harrison B L, Swissions BR, Hong KW. Head and neck cancer: a multidisciplinary approach. New York: Lippincott-Raven; 1999:3-50.
- 64)** Mitrović MS. Disfonija kod tumora glasnica. Novi Sad: Ljubitelji knjige; 2002.
- 65)** Dufour X, Hans S, De Mones E, Brasnu D, Menard M, Laccourrye O. Local control after supracricoid partial laryngectomy for "advanced" endolaryngeal squamous cell carcinoma classified as T3. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:1092-8.
- 66)** Schultz P. Vocal fold cancer Eur Ann Otorhinolaryngol, 2011 Dec; Vol. 128 (6), pp. 301-8.
- 67)** Laccourrye O, Ishoo E, De Mones E, Garcia D, Kania R, Hans S. Supracricoid

hemilaryngopharyngectomy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. Part I: technique, complications and long-term functional outcome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2005; 114: 25-32.

68) Brouha X, Tromp D, Hordijk G, Winnubst J, De Leeuw R. Role of alcohol and smoking in diagnostic delay of head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2005; 125: 552-6.

69) Giacchi JR, Sullivan D, Rothstein GS. Compliance with anti-reflux therapy in patients with otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 2000; 110: 19-22.

70) Dimitrijević M, Beljin V, Petrović V, Đukić V. Povezanost gastrointestinalne reluksne bolesti sa posteriornim laringitisom. *Vojnosanitetski preglad*, 2009; 66 (5); 383-7.

71) Uluap OS, Toohill, Kern M, Shaker R. Pharyngo-UES contractile reflex in patients with posterior laryngitis. *Laryngoscope*, 1998; 108: 1354-7.

72) Vukašinović M.M., Đukić V.B., Stanković P.D., Krejović-Trivić S.B., Milovanović J.P., Mikić A., Ugrinović A.B., Dragišić M.N. Nevibrirajući segment kao patognomoničan znak glotisnog karcinoma. *Acta chirurgica iugoslavica*, 2009, 56 (3); 61-64.

73) Steinberg MB. Viral etiology of head and neck cancer. Chapter 4. Basic science of head and neck cancer. In: Harrison BL, Swissions BR, Hog KW, Head and neck cancer: a multidisciplinary approach, Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999: 3-50.

74) Hofman M, Gottschlich S, Gorogh T, Lohrey C, Schwarz E, Ambroschi P et al. Human papilloma virus in lymph node neck metastases of head and neck cancers. *Act Otolaryngol* 2005; 12: 415-21.

75) Riedel F, Gotte K, Schwalb J, Schafer C, Hormann K. Vascular endothelial growth factor expression correlates with p53 mutation and angiogenesis in squamous cell carcinoma of head and neck. *Acta Otolaryngol* 2000; 120: 105-11.

- 76)** Kalayci A, Ozturk A, Ozturk K, Karagozoglu E, Dolanmaz D. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase enzyme activities in larynx carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2005;125:312-15.
- 77)** Koynova KD, Tsenova SV, Toncheva ID. Tissue microarray analysis of C-MYC oncogene copy number changes in larynx carcinoma. *ORL* 2005;67:92-5.
- 78)** Liu W, Zeng Z, Wu Q, Hou J, Chen Y. Overexpression of MMP-2 in laryngeal squamous cell carcinoma: a potential indicator for poor prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132(3):395-400.
- 79)** American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, American College of Surgeons. *AJCC Staging Manual. 6th ed.* Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven;2002:47-57.
- 80)** Milisavljević LJ., Živić M, Simić D., Milisavljević D., Savremena dostignuća i detekciji ranog karcinoma larinksa –endovideostroboskopija u detekciji ranog karcinoma glasnica, *Acta medica Medianae* (2000); 6: 27-31.
- 81)** Baletic N., Malicevic V., Petrovic Ž., Marinkovic-Eric J., and Peric A. Advantages and limitations of the autofluorescent diagnostics of the laryngeal cancer and precancerosis *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2010; 267(6); 925-931.
- 82)** Kosztyła-Hojna B, Rogowski M. Usefulness of video-laryngo-stroboscopy in the diagnosis of laryngeal pathology, *Pol Merkur Lekarski* 2003;14(83):413-6.
- 83)** Bigenzahn W, Steiner E, Denk DM, Turetschek K, Frühwald F. Stroboscopy and imaging in interdisciplinary diagnosis of early stages of laryngeal carcinoma. *Radiologe*. 1998 Feb;38(2):101-5.
- 84)** Randhawa PS, Mansuri S, Rubin JS. Is dysphonia due to allergic laryngitis being misdiagnosed as laryngopharyngeal reflux? *Logopedics Phoniatrics Vocology*, 2010; (35): 1–5.

- 85)** Kavaida M., Fukuda H., Kohno N. Electronic videoendoscopic laryngostroboscopy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2004; 66(5): 267-74.
- 86)** Gamboa, L. Echeverría, B. Molina, I. Cobeta Valoración estroboscópica de laringitis crónicas *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2006; 57: 266-269.
- 87)** Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. Laryngostroboscopy in the monitoring of precancerous lesion of vocal cord and in canceration tracing. Song F, Zhang Q, Wang J, Zhao H, Niu Y, Liu X, Yuan R; 2000 Apr; 35(2):144-6.
- 88)** Kiminori S., Hirohito U., Tadashi N., Stroboscopic observation of vocal vibration with the videoendoscope. *Ann Otol Rhinol Laryngol* ;2003:112.
- 89)** Kluch W, Olszewski J. Videolaryngostroboscopic examination of treatment effects in patients with chronic hypertrophic larynges. *Otolaryngol Pol*. 2008;62(6):680-5.
- 90)** Krejović B. Značaj izbora hirurške metode u lečenju zloćudnih izraštaja larinksa. Doktorka disertacija, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet 1981.
- 91)** Simpson CB, Sulica L, Postma GN, Rosen CA, Amin MR, Merati AL, Courey MS, Patel V, Idiopathic ulcerative laryngitis. *Laryngoscope*. 2011 ;121(5):1023-6. 93)
- 92)** Glas K, Hoppe U, Eysholdt U, Rosanowski F. Smoking, carcinophobia and Voice Handicap Index. *Folia Phoniatr Logop*. 2008;60(4):195-8.
- 93)** Reiter R, Brosch S. Chronic laryngitis--associated factors and voice assessment. *Laryngorhinootologie*. 2009 ;88(3):181-5. 2008.
- 94)** Baletic N, Jakovljevic B, Marmut Z, Petrovic Z, Paunovic K Chronic laryngitis in glassblowers. *Ind Health*. 2005;43(2):302-7.
- 95)** Villanueva-Reyes AJ Voice. Voice disorders in the Metropolitan Area of San Juan, Puerto Rico: profiles of occupational groups. 2011 ;25(1):83-7.

- 96)** Orecka B, Namysłowski G, Fira R, Misiołek M, Scierski W, Videostroboscopy assessment in patients with vocal fold hypertrophy underwent microsurgery. *Pol Merkur Lekarski*. 2005 ;19(111):298-300.
- 97)** Teodorović M. Faktori rizika u nastanku karcinoma larinksa (studentski rad). 45. Kongres studenatamedicine i stomatologije Srbije i Crne gore sa međunarodnim učešćem: zbornik rezimea; 2004 maj 3-7. Budva; 2004:324.
- 98)** Schwartz SR, Cohen SM, Dailey SH, Rosenfeld RM, Deutsch ES, et al Clinical practice guideline: hoarseness (dysphonia). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Sep;141(3 Suppl 2):S1-S31.
- 99)** Colden D, Zeitels SM, Hillman RE, Jarboe J, Bunting G, Spanou K. Stroboscopic assessment of vocal fold keratosis and glottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001 Apr;110(4):293-8.
- 100)** Qadeer MA, Colabianchi N, Vaezi MF Is GERD a risk factor for laryngeal cancer? *Laryngoscope*. 2005 ;115(3):486-91.
- 101)** Turley R, Cohen SM, Becker A, Ebert CS Jr Role of rhinitis in laryngitis: another dimension of the unified airway. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120(8):505-10.
- 102)** Jackson-Menaldi CA, Dzul AI, Holland RW Allergies and vocal fold edema: a preliminary report. *J Voice*. 1999 Mar;13(1):113-22.
- 103)** Guerrier B, Inflammation and laryngitis. *Presse Med*. 2001; 22-29;30 (39-40 Pt 2):51-4.
- 104)** Randhawa PS, Nouraei S, Mansuri S, Rubin JS, Allergic laryngitis as a cause of dysphonia: a preliminary report *Logopedics, Phoniatrics, Vocology [Logoped Phoniatr Vocol]*, : 1651-2022, 2010 35 (4), 169-74.
- 105)** Nunes FP, Bishop T, Prasad ML, Madison JM, Kim DY Laryngeal candidiasis mimicking malignancy. *Laryngoscope*. ;118(11):1957-9.

- 106)** Saraydaroglu, O.; Coskun, H.; Elezoglu, B. An Interesting Entity Mimicking Malignancy: Laryngeal Candidiasis The Journal of International Medical Research, 38(6), 2010, pp. 2146-2152(7).
- 107)** Kelley RT, Colton RH, Casper J, Paseman A, Brewer D, Evaluation of stroboscopic signs Journal Of Voice: 2011 ; Vol. 25 (4), pp. 490-5.
- 108)** Isenberg JS, Crozier DL, Dailey SH, Institutional and comprehensive review of laryngeal leukoplakia. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2008 ;117(1):74-9.

8. ПРИЛОГ

8.1 КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Редни број:

РБ

Идентификациони број:

ИБР

Тип документације:

ТД

Монографска публикација

Тип записа:

ТЗ

Текстуални штампани материјал

Врста рада:

ВР

Докторска дисертација

Аутор:

АУ

Јасмина Д. Стојановић

Ментор/коментор:

Доц. др Марина Петровић

Наслов рада: Ендовидеостробоскопија у раној дијагностици карцинома гласница

НР

Језик публикације: ЈП	Српски (ћирилица)
Језик извода: ЈИ	Српски /енглески
Земља публикавања: ЗП	Србија
Уже географско подручје: УГП	Србија
Година: ГО	2012
Издавач: ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса: МС	34 000 Крагујевац, Србија Светозара Марковића 69
Физички опис рада: ФО	Дисертација има 131 страна, садржи 7 поглавља, 9 слика, 29 графикона и 2 табеле, 108 референци
Научна област:	Медицина
Научна дисциплина: ДИ	Фонијатрија

Предметна одредница/кључне речи: хронични ларингитис, гласница, карцином
ПО гласнице, ендовидеостробоскопија, квалитет живота, пушење, алкохол, гастроезофагеална болест, алергија, бронхијална астма, дисфункција штитне жлезде

УДК

Чува се: У библиотеци Медицинског факултета у
ЧУ Крагујевцу, 34 000 Крагујевац, Србија
Светозара Марковића 69

Важна напомена:

МН

Извод:

Датум прихватања теме од ННВ

02.12.2009.

ДП

Датум одбране:

ДО

Чланови комисије

КО

Председник: **Проф. Др Предраг Станковић**, редовни професор
Медицинског факултета Универзитета у Београду
за ужу научну област Оториноларингологија

Ментор: **Доц. Др Марина Петровић**, Факултета
медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну
област Интерна медицина

Члан: **Проф. Др Љубица Живић**, ванредни професор
Факултета медицинских наука у Крагујевцу
за ужу научну област Оториноларингологија

Члан: **Проф. Др Љиљана Ердевички**, ванредни
професор Факултета медицинских наука у
Крагујевцу за ужу научну област
Оториноларингологија

8.2 KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC FACULTY OF MEDICINE KRAGUJEVAC

Accession number

ANO

Identification number:

INO

Documentation type:

Monographic publication

DT

Type of record:

Textual printed material

TR

Contents code:

PhD Thesis

CC

Author:

Jasmina D. Stojanović

AU

Menthor/co-mentor

Doc.dr Marina Petrović

MN

Title: Stroboscopy in early diagnosis of carcinoma of the vocal cords

TI

Language of text

Serbian (Cyrilic)

LT

Language of abstract	Serbian/English
Country of publication	Serbia
CP	
Locality publication	Serbia
LP	
Publication year:	2012
PY	
Publisher:	Author reprint
PU	
Publication place	34 000 Kragujevac, Serbia Svetozara Markovića 69
Physical description:	Thesis contains 131 pages, 7 chapters, 9 pictures, 29 graphs, 2 tables and 108 citations
PD	
Scientific filed:	Medicine
SF	
Scientific discipline:	Otorhinolangology
SF	
Subject/key words:	chronic laryngitis, vocal folds, cancer endovideostroboscopy, quality of life smoking, alcohol, gastroesophageal disease, allergies, bronchial asthma, dysfunctional thyroid
SKW	

UDC**Hoding data:**

Library of Medical faculty kragujevac 34 000

Kragujevac, Serbia, Svetozara Markovica 69

Note**N****Abstract****AB**

Chronical laryngitis is a long-term inflammatory process of the larynx mucus. The fundamental meaning of the stroboscopy is in the clinical evaluation of the patient with the chronical laryngitis (as well as in a possible precancerosis) which enables the early discovery of the malign lesions. We were especially interested in area or points of absence of the mucus wave, which is equivalent to the so-called adynamic or non-vibrating segment, as a warning signal which requires an immediate hystopathological verification. At the same time we consider this the most important goal of the every-day endovideolaryngoscopic examination.

Ideally, practically every office should have this important instrument which improves the precision of the evaluation and enables the detailed following of the vibratory abilities of the observed vocal cord, which is especially important when evaluating the therapeutical results with chronical laryngitis.

Stroboscopy presents the optical method of the observation of the successive fast movements of the vocal cords which can't be seen with the naked way. The impulse source (intermittent) of the stroboscopic light is used for illumination of the movement segments of the vocal cords. The stroboscopic light can be synchronous or asynchronous with the frequency of the basic tone so that we can get a slow motion view from the large number of images. The slow motion image is an illusion of the continuous image because the stroboscopic light does not change the speed of the vibration but rather gives a single image. The image showed stays on

the retina for 0.2 seconds so the interval necessary for the eye to register the two images is 0.2 seconds. The Talbot's law explains that no more than 5 images per second can be interpreted. If this time interval is even shorter, the number of images per second is larger, so it comes to the merging of images. It is important to keep in mind that there is no strict correlation between the observed template of the vocal vibration and the existing pathological condition. The tissue changes in the mantle of the epithel which can lead to rigidity of the vocal cords. The template can vary depending on the degree of the pathological changes of the tissue. The open phase of the vibration cycle has been expanded, the vibration amplitude narrowed, the mucous wave reduced, and the vibrations can be regular, semi-regular, or irregular. The mucous wave also depends on the size of the vibration amplitude. It is reduced or it is diminishing with the increase of the rigidity of the vocal cords (as with chronic laryngitis).

The cancer begins in the mantle (epithel) of the vocal cord. It vibrates asymmetrical and irregularly and the mucous way is first decreased, and then disappears. In the end it comes to the complete vibration immobility. Non-vibrating vocal fold can point to a possible cancerous lesion, and the fixation of the vocal cord points to a deep invasion of the larynx muscle. The golden standard for diagnosing the vocal fold cancer is microlaryngoscopy with biopsy and histopathological tissue verification, but the importance of the endovideostroboscopy is great because of the clinical observation of the vocal cord template (if such exists) or a possible existence of the adynamical segment.

Research goals: determine the importance of the endovideostroboscopy in early diagnosis of the vocal fold cancer, determine to what degree is the endovideostroboscopy a sensitive method for the discovery of the cancer of the vocal fold in early stages; determine if the endovideostroboscopic evaluation, compared to a classical ORL evaluation, gives more precise information about the existence of the pre-cancerous lesion within the chronic

laryngitis and determine if the demographic and socio-economic characteristics of the examinees has a factor in the appearance of the chronic laryngitis and the vocal fold cancer. Methods: the study has been conducted at the ORL clinic in the Clinical center of Kragujevac from 2008 to 2012 and it was conducted on 300 patients with the chronic laryngitis. The first group (the examined group, n=102) were the dysphonic patients with chronic laryngitis that had the microlaryngoscopy with biopsy and histopathological tissue verification, (based on the endo videostroboscopic findings) performed on them because of the doubt that there indeed was a cancer.

The second group (the control group, n=198) were the patients with chronic laryngitis with which there was a possibility of cancer, which were examined using the normal clinical evaluation (indirect laryngoscopy). The microlaryngoscopy with biopsy and histopathological tissue verification was also performed on them.

Conclusions:

- Endovideostroboscopy is highly sensitive and specific method in early discovery of the vocal fold cancer.
- The stroboscopic finding is in a positive correlation with histopathological findings of the vocal fold biopsy.
- The endovideostroboscopic examination is a more sensitive method in determining the pre-cancerous lesions with chronic laryngitis compared to the indirect laryngoscopy.
- The demographic and the socio-economic characteristics do impact the appearance of the chronic laryngitis and the vocal fold cancer.
- The age of smoking, irritation, and age are risk factors for the appearance of the

adynamical segment and the absent vocal fold vibrations.

- The gender, age, the age of smoking, GERB and alcohol are all risk factors for the appearance of the vocal fold cancer.

Accepted by the Scientific Board on:

02.12.2009.

ASB

Defended on:

DE

Thesis defended board

(Degree/name/surname/title/faculty)

DB

President:

Prof. Dr Predrag Stankovic, Professor of
Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine,
University of Belgrade

Menthor:

Doc. Dr Marina Petrovic, Professor of
Internal medicine, Faculty of Medicine,
University of Kragujevac

Member:

Prof. Dr Ljubica Zivic, Professor of
Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine,
University of Kragujevac

Member:

Prof. Dr Ljiljana Erdevicki, Proffesor of
Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine,
University of Kragujevac

8.3.БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ АУТОРА

Рођена 1969. године. у Крагујевцу. Дипломирала 1994, са просечном оценом 8,19.

Магистраску тезу одбранила је 2000. год., на Медицинском факултету у Крагујевцу, под називом: “Клиничка студија синусогених орбитоокуларних запаљења“.

Специјалистички испит из Оториноларингологије положила је на Медицинском факултету у Београду 2003.

Рад уже специјализације из фонијатрије, одбранила 2008, на Медицинском факултету у Београду, под називом: „Значај ендовидеостробоскопије у дијагностици дисфонија“

Докторске академске студије уписала сам на Медицинском факултету у Крагујевцу, 2007-2008.

Тема Докторске дисертације под називом: „Ендовидеостробоскопије у раној дијагностици карцинома гласнице“, прихваћена је у децембру 2009.године.

Мајка сина Страхиње.

8.4. СПИСАК ОБЈАВЉЕНИХ РАДОВА

Референце међународног нивоа

- 1) Arsenijevic S, Pantovic V , Gledovic, Z. **Stojanović J.** Belic B.. Demographic characteristics of patients with laryngeal cancer and their socio-economic status. JBUON 2010;15:131-135 . **M 23**
- 2) Stojanovic S, Živić Lj, **Stojanović J,** and Belić B Total fixation of cricoarytenoid joint of a patient with rheumatoid arthritis and Hashimoto thyroiditis. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo 2010 ;138(3-4):230-2, **M 23.**
- 3) Erdevički LJ. Belić B., Arsenijević S., Milojević I., **Stojanović J.,** Subdural empyema, retropharyngeal and parapharyngeal space abscess :Unusual complications of chronic otitis media –Case report ,Vojnosanitetski pregle 2012; 69(5):449-52.**M 23.**
- 4) Živić Lj . S.Obradović S., Jakovljević V., Živić D., **Stojanović J.,** Laban O. Neonatal screening of hearing functional byu otoacoustic emissions –single center expirience . 2012 ; 69(4): 340-4. **M 23.**
- 5) **Stojanović J.,** Ilić N., Stanković P., Arsenijević S., Erdevički LJ., Belić B., Živić LJ, Banković D. Risk factors apperance minimal pathologic lesions on vocal folds in vocal professionals; Vojnosanitetski pregled.Prihvaćeno za štampu u novembru 2012 vol.69 (11). **M23**

Референце националног нивоа

- 1)**Stojanović J,** Erdevički Lj, Belić B ,Živić Lj.,Mitrović S.,Arsenijević S Tuberkuloza gornjih respiratornih puteva .Medicinski časopis 2010;27 **M 53**

- 2) Erdevički Lj., Vujadinović LJ, Krstić Lj., Lukić A, Belić B., **Stojanović J** Otogene komplikacije, Medicinski časopis 2010;34-5. **M 53.**

- 3) **Stojanović J**, Ilić N, Belić B, Živić L, Stanković P, Erdevički Lj, i Jovanović S Orbital complications of rhinosinusitis Acta chirurgica Iugoslavica 56(3):121-5, 2009. **M 51**

- 4) **Stojanović J**, Belić B, Tadić LJ i Arsenijević Orbitalne komplikacije rinosinusnog zapaljenja, Medikus 2008;8(2):67-71. **M52**

- 5) Tadić Lj Belić B i **Stojanović J** Constitucional faktor ethipathogenesis of middle ear inflammatory disease. Medikus, 2007;8(3) 112-114. **M52**

- 6) Belić B, Erdevički Lj, **Stojanović J**, Stojanović S, Arsenijević S, i A Mode ultrasonography and roentgenography in diagnosing chronic nonpolypoid maxillary rhinosinusitis Acta chirurgica Iugoslavica 56(3):139-44, 2009 **M 51**

- 7) Belić B, **Stojanović J**, Arsenijević C, Milojević I, Tadić, Stojanović S, Insercija septalnog opturatora u tretmanu perforacije nosne pregrade, prikaz slučaja Ser J Exp Clin Res 2008; 9(1): 35-38. **M52**

- 8) Erdevički Lj. Belić B., **Stojanović J.**, Milojević Neobično strano telo hipofarinksa i jednjaka Medicinski časopis, 2009; 2 (26-28). **M53**

- 9) Tadić Lj, Vasković Ž, Stojanović S, **Krsmanović J**, Odnos između veličine nazofarinksa i pojave hroničnog zapaljenja uva. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 2002; 130 (1): 12-15. **M51**

- 10) Erdevički Lj, **Stojanović J**, Stojanović S, Arsenijević S, Milojević I, Belić B Sekretorni otitis problem prepoznavanja, Medicinski časopis, 2008;1(64-7). **M53**

- 11) Belić B, Andrić V, Tadić Lj, Vasković Ž, Stojanović S, **Krsmanović J**, Citologija u dijagnostici oboljenja nosa i paranazalnih sinusa Srpski arhiv za celokupno lekarstvo 2002; 130 (1): 29-32. **M51**

12) Milojević Lj **Stojanović J** i Milojević I. Od opšte (gradske) bolnice do Kliničkog Centra. Medicinski časopis. 2007;(1):15-16. **M53**

13) Erdevički Lj, **Stojanović J**, Belić., Korelacija između dužine mekog nepca i zapljenja srednjeg uva. Praxis medica, 2007;35(1-2) .**M53**

14) Belić B., **Stojanović J.**, Erdevički Lj Dijagnoza i tretman sinonazalne polipoze na ORL klinici u Kragujevcu, Medicinski anali, 2007,(6): 25 -28. **M53**

Saopštenja na međunarodnim naučnim skupovima

1) **Stojanović J**, Stanković P, Vukašinović M, Belić B, Erdevički Lj, Živić Lj, Arsenijević S. Minimalne patološke lezije kod vokalnih profesionalaca, 51 ORL nedelja sa međunarodnim učešćem, oktobar 2011.

2) Simović S, T Šarenac, **Stojanović J**, Učestalost predisponirajućih faktora kod fokalnih profesionalaca sa promuklošću: 51 ORL nedelja sa međunarodnim učešćem, oktobar 2011.

3) Simović S, **Stojanović J**, S Đurović, Samprocena glasa vokalnih profesionalaca sa disfonijom: Simpozijum otorinolaringologa Crne Gore; Dani italijanske otorinolaringologije, 53-4, 2011.

4) Kilibarda R, **Stojanović J**, Vasković Ž, Golubović S. Laser u terapiji benignih tumora i pseudotumora larinksa“ Simpozijum otorinolaringologa Crne Gore; Dani italijanske otorinolaringologije, 55-6, 2011

5) **Stojanović J**, Stanković P, Ilić N, Stojanović S, Arsenijević S, Erdevički LJ, Belić B, Stojanović S, Živić LJ, Minimalne patološke lezije kod vokalnih profesionalaca, 18 kongres otorinolaringologa Srbije sa međunarodnim učešćem, 165-6, 2010,.

- 6) **Stojanović J** , Belić B, Arsenijević S, Stojanović S, Erdevički LJ, Živić LJ Stojanović S, Blagojević S, Primary tuberculosis of nose .Case report VII Book of abstract Balcan Congress of Otorinolaryngology Head and Neck Surgery, 169,2010.
- 7) Erdevički Lj, Vujadinović M, Belić B, Arsenijević S, **Stojanović J** , Vasković Ž., Milojević I. Višestruke egzokranijalne i endokranijalne komplikacije hroničnog zapaljenja srednjeg uva – prikaz slučaja 18 kongres otorinolaringologa Srbije sa međunarodnim učešćem, 2010, 75-5.
- 8) Belić B, Stojanović S, Arsenijević S, Erdevički LJ, **Stojanović J**, Plazmocitom sa eksamedularnom lokalizacijom na septumu prikaz slučaja 18 kongresa otorinolaringologa Srbije sa međunarodnim učešćem, 2010, 88.
- 9) Živić LJ, Tončev S, Živić D , Stojanović S, **J. Stojanović** Successfully treated penetrant and perforate neck injury inflicted by shrap objects, VI Book of abstract Balcan Congress of Otorinolaryngology Head and Neck Surgery, 2008: 86-7.
- 10) Belić B, Arsenijević S, Stojanović S, **Stojanović J**, Erdevički LJ, Frontocutaneous fistula .prikaz slučaja. Case report, VII Book of abstract Balcan Congress of Otorinolaryngology Head and Neck Surgery, 164, 2010 .
- 11) Belić B, Erdevički LJ, **Stojanović J**, Arsenijević S, Stojanović S., Antrochoanal polyps in adults and children :evaluation and management ,EAACI 2010, London.
- 12) Blagojević S, **Stojanović J**, Đorđević G, Laryngeal granuloma. Case report VII Book of abstract Balcan Congress of Otorinolaryngology Head and Neck Surgery, 129,2010 .
- 13) Erdevički LJ., Belić B., **Stojanović J.**, Milojević neobično strano telo jednjaka i hipofarinksa, Zbornik sažetaka radova XIII simpozijum udruženja otorinolaringologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Bijeljina, 2009.

14) Tadić LJ, Belić B, Milojević I, **Krsmanović J** Korelacija između dužine mekog nepca i pojave hroničnog zapaljenja srednjeg. Acta Otorinolaryngologica Serbica (16. Kongres otorinolaringologa Jugoslavije sa međunarodnim učešćem) 2002.

15) Erdevički LJ, Belić B, Milojević I, Stojanović, **Stojanović J**, Mukozni melanom nosne pregrade, Zbornik sažetaka radova simpozijuma otorinolaringologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem 2008.

16) Stojanović S., Belić B., Erdevički LJ., Živić LJ., **Stojanović J.**, Kilibarda R., Milojević, Prikaz slučaja urgentne traheotomije kod retke indikacije preeklampsije, Zbornik sažetaka radova simpozijuma otorinolaringologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem 2008, 43-0.

17) Belić B, Stojanović S., Erdevički LJ., **Stojanović J**, Dijagnostički i terapijski pristup sinonazalnoj polipozi. XVII Kongres otorinokaringologa Srbije sa internacionalnim učešćem. Zbornik sažetaka radova, Novi Sad, 2006; 90-1

Саопштења на домаћим научним скуповима

1) Belić B, Tadić LJ, Vasković Ž, Stojanović S, **Krsmanović J** A mod ultrasonografija zapaljenskih oboljenjaparanasalnih sinusa J. Medicus, XXVIII oktobarski dani – zbornik sažetaka, 2001.2;1,22-23

2) Erdevički LJ, Belić B, **Stojanović J**, Lukić A, Marković D. Histiocitoza Langerhansovih ćelija temporalne kosti: prikaz slučaja, Oktobarski dani – zbornik sažetaka, 2009.

Предавач на КМЕ:

1) Предавач на једнодневној настави из области “**Запаљенски процеси средњег ува у дече**” 14.03.2011. Медицински факултет, Крагујевац.

2) Предавач на едукативном курсу :**Дијагностичке и терапијске методе патологије гласа и говора**, Медицински факултет, 4 јун 2011, Нови Сад.

3)Предавач у оквиру континуиране медицинске едукације“**Значај ране дијагностике карцинома ларинкса** „Медицински факултет 01.10.2011, Крагујевац.

Одбрањен магистарски рад:

1 .Stojanović J. Klinička studija sinusogenih orbito-okularnih zapaljenja.Medicinski fakultet Kragujevac; **2000. M -72**

8.5 THE PUBLISHED PAPERS

The published paper in extensor in the international journal

- 1) Arsenijevic S, Pantovic V Gledović, Z. **Stojanovic**, J. Belic B.. Demographic characteristics of patients with laryngeal cancer and their socio-economic status. JBUON 2010, 15:131-135. **M 23**
- 2) Stojanovic SP 2, the hedges LJ, DJ Stojanovic, and Belic B Total fixation of cricoarytenoid joint of a patient with rheumatoid arthritis and Hashimoto thyroiditis. Serbian Archives of Medicine 2010, 138 (3-4) :230-2, **M 23**
- 3) Erdevicki Lj. Belic B., Arsenijevic S. Milojevic I. **Stojanovic J**, Subdural empyema, retropharyngeal and parapharyngeal space abscess: Unusual complications of chronic otitis media-Case report, Vojnosanitetski pregled 2012, 69 (5) :449-52. **M 23** .
- 4) Zivic Lj. Obradović S. Jakovljevic V.. Zivic D. **Stojanovic J**. Laban O. Neonatal screening of functional hearing otoacoustic emissions byu-single center experience. Vojnosanitetski pregled 2012, 69 (4): 340-4.**M 23**
- 5) **Stojanovic J**. Ilic N. Stankovic P. Arsenijevic S. Erdevicki Lj.. Belic B, Zivic Lj. Bankovic D.Risk factors apperance minimal pathologic lesions on vocal folds in vocal professionals; Vojnosanitetski pregled. Press in November 2012 Vol.69 (11). **M23**

The published paper in extenso in the national journal

- 1) **Stojanovic J**, Erdevicki Lj, Belić B, Zivic Lj. Mitrovic S, Arsenijevic Tuberculosis of upper respiratory tract. Medical journal 2010; 27**M 53**
- 2) Erdevicki LJ., Vujadinivć Lj.Krstic Lj A. Lukic, Belic B., **Stojanovic J** Otogenic complications, Medical Journal 2010; 34-5.**M 53**
- 3) **Stojanovic J**, Ilic N, Belic B, Zivic Lj, Stankovic P, Erdevicki Lj, S and Jovanovic S Orbital complications of rhinosinusitis Acta Chir Iugoslavica 56 (3) :121-5, 2009. **M 51**

- 4) **Stojanovic J**, Belic B, Tadic and jArsenijevic S Orbital complications rhinosinal inflammation, *Medicus* 2008, 8 (2) :67-71. **M52**
- 5) Tadic Lj, Belic and B **Stojanovic J** Ethipathogenesis factor of middle ear inflammatory disease. *Medikus*, 2007, 8 (3) 112-114. **M52**
- 6) Belic B, Erdevicki Lj, **Stojanovic J**, Stojanovic S, Arsenijevic S and A mode ultrasonography and roentgenography in Diagnosing chronic maxillary rhinosinusitis nonpolypoid *Acta Chir Iugoslavica* 56 (3) :139-44, 2009. **M 51**
- 7) Belic B, **Stojanovic S**, Arsenijevic S, Milojevic I, TadicLj, **Stojanovic J**. Septal insertion of the obturator in the treatment of perforation of the nasal septum, *Case Sir J Clin Exp Res* 2008; 9 (1): 35-38..**M52**
- 8) Erdevicki Lj. Belic B. **Stojanovic J**, MilojevicI nusual foreign body in the pharynx and esophagus *Medical Journal*, 2009, 2 (26-28). **M53**
- 9) Tadic Lj, Vasković Z, Stojanovic S, **Krsmanovic J**, The relationship between the size of the nasopharynx and the occurrence of chronic inflammation of the ear. *Serbian Archives of Medicine*. 2002, 130 (1): 12-15. **M51**
- 10) Erdevicki Lj. **Stojanovic J** . Stojanovic S, Arsenijevic S, Milojevic I, Belic B Secretary Otitis problem recognition, *Medical Journal*, 2008, 1 (64-7).**M53**
- 11) Belic B, Andric V, Tadic LJj, Vasković Z, Stojanovic S, **Krsmanovic, J** Cytology in the diagnosis of diseases of the nose and paranasal sinuses *Serbian Archives of Medicine* 2002, 130 (1): 29-32. **M51**
- 12) Milojevic Lj, **Stojanovic J** and Milojevic I From general (city) to the Clinical Hospital Centra. *Medical journal*.2007; (1) :15-16.**M53**
- 13) Erdevicki Lj, **Stojanovic J**, Belic, Correlation between the length of the soft palate and middle ear zapljenja .. *Praxis Medica*, 2007; 35 (1-2). **M53**

14) Belic B., **Stojanovic J.**, Erdevički Lj Diagnosis and treatment of sinonasal polyposis in the ENT clinic in Kragujevac, Annals of Medicine, 2007, (6): 25 -28. **M53**

Statements in international scientific meetings

1) **Stojanovic J**, Stankovic P, Vukasinovic M, Belic B, Erdevički Lj, Lj Zivic, Arsenijevic S. Minimal pathological lesions in vocal professionals, ORL 51 weeks with international participation, October 2011.

2) Simovic S, T Sarenac, **Stojanovic J**, Frequency of predisposing factors in focal professionals with hoarseness: ORL 51 weeks with international participation, October 2011.

3) S. Simovic Zivanovic S. **Stojanovic J**. Djurovic S, Self-assessment of voice dysphonia with vocal professionals: Symposium Montenegro ENT, otolaryngology Italian Days 0:53 to 4, 2011.

4) Kilibarda R, J. **Stojanovic J**, Z Vaskovic, Golubovic with laser in the treatment of tumors and pseudotumors benign larynx "Symposium ENT Montenegro; Days of the Italian ENT 0:55 to 6, 2011

5) **Stojanovic J**, Stankovic P, Ilic N, Stojanovic S, S Arsenijevic, Erdevicki LJ, Belic B, Stojanovic S, Zivic LJ, Minimal pathological lesions of vocal professionals, 18 Congress of Otorhinolaryngology Serbia with international participation, 165-6, 2010 ,.

6) **Stojanovic J**, Belic B, Arsenijevic S, S Stojanovic, Lj Erdevicki. Zivic Lj. Stojanovic S, Blagojevic S, Primary tuberculosis of wear. Case report Book VII of abstract Balcan Otorhinolaryngology Congress of Head and Neck Surgery, 169.2010.

- 7) Erdevicki LJ, Vujadinovic M, Belic B, Arsenijevic S, **Stojanovic J**, Vaskovic Z, Milojevic I. Exocranial multiple and endocranial complications of chronic otitis media - a case 18 Congress of Otorhinolaryngology Serbia with international participation, 2010, 75-5.
- 8) Belic B, Stojanovic S, S Arsenijevic, Erdevički L, **Stojanovic J**, Plasma cell localization at the septum eksramedularnom Case 18 Congress of Otorhinolaryngology Serbia with international participation, 2010, 88
- 9) Zivic L, Toncev S, D Zivic, S. Stojanovic. **Stojanovic J** Successfully treated penetrant and perforate injury neck inflicted by shrap objects, Book VI of abstract Balcan Otorynolaryngology Congress of Head and Neck Surgery, 2008: 86-7.
- 10) Belic, B Arsenijevic S, S Stojanovic, **Stojanovic J**, Erdevicki Lj, Frontocutaneous fistula. Case report, Book VII of abstract Balcan Otorynolaryngology Congress of Head and Neck Surgery, 164, 2010.
- 11) B Belic, Erdevicki Lj, **Stojanovic J**, S. Arsenijevic Stojanovic S, Antrochoanal polyps in adults and children: evaluation and management, EAACI 2010, London.
- 12) Blagojevic S, **Stojanovic J**, Djordjevic G, Laryngeal report granuloma. Case Book VII of abstract Balcan Otorynolaryngology Congress of Head and Neck Surgery, 129.2010.
- 13) Erdevicki Lj, Belic B., **Stojanovic J**, Milojevic I. Unusual foreign body in the esophagus and hypopharynx, Book of Abstracts of XIII Symposium ENT Association of Serbian international participation, Bijeljina, 2009.
- 14) Belic B, Tadic Lj, Milojevic, J. **Krsmanovic** Correlation between the length of the soft palate and the occurrence of chronic inflammation of the middle. Acta Otorinolaryngologica Serbica (16th ENT Congress with international participation Yugoslavia) 2002.
- 15) Erdevički Lj, Belic B, Milojevic, Stojanovic N, **Stojanovic. J** Mucous melanoma of the nasal septum, Book of abstracts of papers of the symposium ENT Serbian international participation 2008th

16) **Stojanovic J**, B. Belic, Erdevički Lj., Hedge Lj. **Stojanovic J**, Kilibarda R., Milojevic, The case of emergency tracheostomy in rare indications of pre-eclampsia, Book of abstracts of papers of the symposium ENT Serbian international participation 2008.43 -0.

17) Belic B, S Stojanovic, Lj Erdevički., **Stojanovic J**, Dagnostic and therapeutic approach sinonasal polyposis. XVII Congress otorhinolaryngology Serbia with international participation. Book of abstracts of papers, Novi Sad, 2006, 90-1

Announcements at national scientific meetings

1) B Belic, Tadic LJ, Vasković F, Stojanovic S, Krsmanovic J, A mode ultrasonography inflammatory sinus oboljenjapanazalnih J. Medicus, XXVIII October days - a compilation of abstracts, 2001.2, 1.22 to 23

2) Erdevicki Lj, Belic B, Stojanovic , Lukic A, Markovic D. Langerhans Cell Histiocytosis of temporal bone: a case report, the October days - a compilation of abstracts, 2009.

Plenary session in national CME:

1) Lecturer at the one-day teaching in the field of "inflammatory disease of the middle ear in children" 14.03.2011. Faculty of Medicine, Kragujevac.

2) Lecturer in education courses: Diagnostic and therapeutic methods of voice and speech pathology, Faculty of Medicine, 4 June 2011, Novi Sad.

3) Lecturer in the continuing medical education "Importance of early diagnosis of cancer of the larynx," Faculty of Medicine 01.10.2011, Kragujevac.

Defended Master thesis:

1) **Stojanović J**. Clinical studies sinusogenih ocular- orbit inflammation, Faculty of Medicine Kragujevac, 2000th.

I Аутор	
Име и презиме: Јасмина Д.Стојановић	
Датум и место рођења:06.11.1969.године, Крагујевац	
Садашње запослење:Шеф Одсека за Фонијатрију, КЦ Крагујевац	
II Докторска дисертација	
Наслов:Значај ендовидеостробоскопије у раној дијагностици карцинома гласница	
Број страница :131	
Број слика : 9	
Број библиографских података:108	
Установа и место где је рад израђен:Клинички Центар Крагујевац, Крагујевац	
Научна област (УДК): Оториноларингологија, фонијатрија	
Ментор :Доц.дрМарина Петровић	
III Оцена и одбрана	
Датум пријаве теме	29.10.2009.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:	
Комисија за оцену подобности теме и кандидата:	
Проф. Др Предраг Станковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Оториноларингологија	
Проф. Др Љиљана Ердевички, ванредни професор Факултета Медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Оториноларингологија	
Проф. Др Снежана Јанчић, редовни професор Факултета Медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија	
Комисија за оцену докторске дисертације:	

<p>Проф. Др Предраг Станковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Оториноларингологија</p> <p>Проф. Др Љиљана Ердевички, ванредни професор Факултета Медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Оториноларингологија</p> <p>Проф. Др Љубица Живић, ванредни професор Факултета Медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област отоориноларингологија</p>
<p>Комисија за одбрану докторске дисертације:</p> <p>Проф. Др Предраг Станковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Оториноларингологија</p> <p>Проф. Др Љиљана Ердевички, ванредни професор Факултета Медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Оториноларингологија</p> <p>Проф. Др Љубица Живић, ванредни професор Факултета Медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област отоориноларингологија</p>
<p>Датум одбране дисертације</p>