

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
“ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” ВАРНА  
ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА  
КАТЕДРА ПО НЕВРОХИРУРГИЯ И УНГ БОЛЕСТИ

ПРИЛОЖЕНИЕ НА ВИДЕОФЛУОРОСКОПИЯТА ЗА ОЦЕНКА НА  
НЕОХИПОФАРИНКСА ПРИ ПАЦИЕНТИ СЛЕД ЛАРИНГЕКТОМИЯ

Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен

“ДОКТОР”

НА БЛАГОВЕСТА ХРИСТОВА СПАСОВА

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1 Медицина

Научна специалност: 03.01.35. Оториноларингология

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:  
ПРОФ. Д-Р НИКОЛАЙ САПУНДЖИЕВ Д.М.

Варна 2024

## Съдържание:

Използвани съкращения на кирилица	5
Използвани съкращения на латиница	6
1. Въведение	7
2. Литературен обзор	9
2.1. Ларингеален карцином	10
2.1.1. Ларингектомия	13
2.1.2. Усложнения в следоперативния период	14
2.1.2.1. Усложнения в ранния следоперативен период	15
2.1.2.1.1. Кървене	15
2.1.2.1.2. Нарушен дренаж	15
2.1.2.1.3. Хематом	15
2.1.2.1.4. Инфекция	16
2.1.2.1.5. Дехисценция на оперативната рана	16
2.1.2.1.6. Фистула	16
2.1.2.2. Усложнения в късния следоперативен период	18
2.1.2.2.1. Стеноза на НХФ	18
2.1.2.2.2. Мотилитетни нарушения	20
2.1.2.2.3. Псевдодивертикул и псевдоепиглотис	21
2.1.2.2.4. Други късни усложнения	22
2.1.3. Лъчетерапия и химиотерапия	23
2.2. Рецидив на туморния процес	26
2.2.1. Рецидив в областта на трахеостомата	27
2.3. Дисфагия	27
2.4. Видеофлуороскопия	31
2.4.1. ВФС при ларингектомирани пациенти	33
2.4.2. ВФС при пациенти с гласови протези	36
3. Цел и задачи	41

4.	Материали и методи	42
4.1.	Материал	42
4.1.1.	Материална база за реализиране на проучването	42
4.1.2.	Пациентска популация	43
4.2.	Методи	43
4.2.1.	Стандартна хирургична техника за ларингектомия	44
4.2.2.	Видеофлуороскопия (ВФС)	46
4.2.2.1.	ВФС: подпомагаща образна методика за детекция на ранни и късни усложнения след ЛЕ	50
	Балонна дилатация под ВФС контрол - процедура:	50
4.2.2.2.	ВФС за предоперативна оценка и избор на гласова протеза при ларингектомирани пациенти	51
4.2.2.3.	ВФС преди и след лъчетерапия	55
4.2.2.4.	Статистически дизайн и анализ	56
5.	Резултати	57
5.1.	Популация	57
5.2.	Възрастова и полова характеристика	57
5.3.	Стадиране	58
5.4.	Рискови фактори и коморбидности	59
5.5.	Продължителност на болничния престой	60
5.6.	Ларингектомия	61
5.6.1.	Пластична реконструкция на НХФ	61
5.6.2.	ВФС за оценка на пластиката на НХФ	62
5.7.	ВФС находки при ларингектомирани пациенти	65
5.8.	ВФС при пациенти преди и след ЛТ	76
5.9.	ВФС при пациенти, подложени на гласова рехабилитация с гласови протези	77
6.	Дискусия	81
6.1.	Протокол за провеждане на ВФС при ларингектомирани пациенти	84

6.1.1.	Подготовка за ВФС	84
6.1.2.	Провеждане на ВФС	85
6.2.	ВФС в ранния и късен следоперативен период	88
6.2.1.	Фистула	90
6.2.2.	Псевдодивертикул и псевдоепиглотис	95
6.2.3.	НХФ Стеноза	97
6.2.4.	Пострадиационна НХФ стеноза	98
6.2.4.1.	Балонна дилатация	99
6.2.5.	Рецидив на туморния процес	101
6.2.6.	Мотилитетни нарушения	102
6.2.7.	Други усложнения след ларингектомия	102
6.3.	ВФС при пациенти, подложени на гласова рехабилитация с ТЕП и имплантация на протеза	103
7.	Изводи	106
8.	Приноси на дисертационния труд	108
9.	Библиография	109
10.	Публикации и научни съобщения свързани с дисертационния труд	131
10.1.	Публикации	131
10.2.	Научни съобщения	131
	Приложение	132

## Използвани съкращения на кирилица

БД	балонна дилатация
ВФС	видеофлуороскопия
ГИТ	гастроинтестинален тракт
ЗД	захарен диабет
КМ	контрастна материя
КТ	компютърна томография
ЛЕ	ларингектомия
ЛТ	лъчетерапия
МДД	максимално допустима доза
МРТ	магнитно-резонансна томография
НГС	назогастрична сонда
НЗОК	национална здравноосигурителна каса
НХФ	неохипофаринкс
ОД	обща доза (при ЛТ)
ООД	обща огнищна доза
ПЕТ-КТ	позитронно емисионна компютърна томография
РР	релативен риск
ТЕП	трахеоезофагеална пункция
УЗД	ултразвукова диагностика
УМБАЛ	университетска многопрофилна болница за активно лечение
УНГ	уши, нос, гърло
ФКФ	фарингокутанна фистула
ХТ	химиотерапия
ХОББ	хронична обструктивна белодробна болест

### **Използвани съкращения на латиница**

BMI	Body Mass Index
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EBV	Epstein-Barr Virus
EENC	Endo-extralaryngeal Needle Carrier
FDG	2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose
FPS	Frame per Second
HHV	Human Herpes Virus
HPV	Human Papilloma Virus
HU	Hounsfield Unit
IMRT	Intensity-modulated Radiotherapy
MBSImP	Modified Barium Swallow Impairment Profile
MBSS	Modified Barium Swallow Study
PACS	Picture Archiving and Communication System
ROI	Region-of-Interest
VMAT	Volumetric Arc Therapy

## 1. Въведение

Малигнените неоплазми в областта на главата и шията са сред най-често срещаните в света. Те произхождат от меките тъкани в устната кухина, устните, околоносните кухини, фаринкса, ларинкса и слюнчените жлези. Повече от 90% от тях са с хистологичната характеристика на плоскоклетъчен карцином, произхождащ от епитела, тапициращ аеродигестивния тракт, и аденокарциноми от прилежащите жлези (1–5). Метастазират в регионалните лимфни възли, като това често е първата и единствена манифестация на заболяването (5). Възникването им е асоциирано с редица рискови фактори като тютюнопушене, консумация на алкохол, експозиция на канцерогени, йонизиращи лъчения, някои вируси и др. Съпътстващите заболявания, хроничното възпаление и травмата на тъканите също представляват кофактори за метаплазията на тъканите (5–14).

Плоскоклетъчните карциноми в областта на главата и шията са с добра прогноза в ранните стадии. В наши дни се развиват индивидуализирани биотерапии за различни тумори, базирани на специфични молекулни аберации при съответните неоплазми и генетичния полиморфизъм на пациента (1,5).

Ларингеалният карцином е сред най-честите представители на злокачествените тумори в областта на главата и шията заедно с карциномите на устните, устната кухина, оро- и хипофаринкса (1,5). Най-честата локализация е на нивото на глотиса, следван по честота от супраглотиса и субглотиса (1,15). При авансирани ларингеални карциноми лечението е комплексно - хирургично, комбинирано с лъчелечение и/или химиотерапия (ХТ) (5). В зависимост от разпространението на тумора се избира органосъхраняваща или радикална хирургична техника (4). Обект на настоящото изследване са пациенти, подложени на тотална ларингектомия (ЛЕ).

За екзактна оценка на състоянието на пациентите и стадиране на тумора освен физикален преглед се използват и редица образни изследвания: компютърна томография (КТ), магнитнорезонансна томография (МРТ), ултразвукова диагностика (УЗД) и позитронно емисионна компютърна томография (ПЕТ-КТ) според нуждите на диагностичния процес. Спрямо получените резултати и клиничните данни се избира най-подходящото терапевтично поведение за конкретния пациент (15).

В настоящия труд ретроспективно бяха анализирани, проспективно събирани данни на пациенти, подложени на тотална ЛЕ по повод ларингеален карцином, при част от които в

ранния или късния следоперативен период бе провеждана видеофлуороскопия (ВФС). Този анализ бе насочен към оценка на възможностите и ролята на ВФС като диагностичен тест за качествено охарактеризиране и количествени измервания на неохипофаринкса (НХФ), както и за идентифициране на ранни и късни инсуфициенции на пластиката на НХФ, причините за дисфагия и късните усложнения при пациенти, подложени на ЛЕ. Получената информация би могла да послужи за дефиниране на ролята на ВФС при гласова рехабилитация чрез протезиране, както и за основа на стандартизиран протокол за ВФС с контраст на горните отдели на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) при пациенти, подлагани на ЛЕ. Подобни данни биха допринесли за оптимизиране на терапевтичното поведение при дисфагия, инсуфициенции на пластиката на НХФ, гласовата рехабилитация, както и за разширяване на познанието за неохипофарингеалната анатомия и физиология след ЛЕ.



## 2. Литературен обзор

Злокачествените тумори в областта на главата и шията са сред най-често срещаните в света (около 6% от всички новодиагностицирани тумори в световен мащаб). Произлизат от сквамозните клетки, тапициращи мукозата на кухините. Най-често са верукозни карциноми - високодиференцирани с екзофитен растеж (1,16,17). Тези неоплазми са асоциирани с редица рискови фактори: продължителна експозиция на тютюнев дим, консумация на алкохол, експозиция на химикали, йонизиращи лъчения, някои вируси и др. (1,6,16,17). Високорискови са определени генотипове от семейството на човешкия папилома вирус (HPV16 и HPV18, особено ангажиращите орофаринкса) както и други вируси. Epstein-Barr вирусът (EBV) например е асоцииран с назофарингеалния карцином, а човешкият херпесен вирус тип 8 (HHV-8) - със саркома на Kaposi. Хроничното възпаление и травмата също представляват кофактори за метаплазията на тъканите. Съпътстващи заболявания (особено на дихателната и сърдечно съдовата система) са често срещани при пациентите в резултат на общите рискови фактори - тютюнопушене, етилизъм, лош нутритивен статус и др. (1,5,16,18).

Ларингеалният карцином представлява 1% от всички злокачествени заболявания, засягащи мъжкия пол, и 0,3% от всички малигнени неоплазми при жени (19). Тази диагноза е рядкост при пациенти под 40-годишна възраст. Заболеваемостта нараства с възрастта. Ларингеалният карцином може да се презентира с локални симптоми или с такива, дължащи се на метастатично засягане. Понякога пациентите съобщават за системни симптоми като загуба на тегло или анемия, но рядко това е единствената проява на заболяването. Паранеопластични промени (периферна невропатия, обриви и др.) са рядкост. Поради липсата на алармиращи симптоми е трудно да се създаде точна дефиниция в кои случаи пациентът трябва незабавно да бъде насочен към оториноларинголог (4).

Стадирането на онкологичното заболяване зависи от ендоскопската находка и образното изследване на главата, шията и гръдния кош. Лечението зависи от стадия на заболяването (1,4,15,19,20). При авансиралите ларингеални карциноми се провежда радикална ЛЕ с или без шийна дисекция с или без последваща лъче- и/или ХТ (1,19). Възможно е развитието на специфични ранни и късни постоперативни усложнения (21,22). Честотата на докладваните усложнения варира между 40% и 68% (21–24). Диагностицирането им става на база клиничната картина и провеждането на различни диагностични тестове (4,20). Поради настъпилата анатомична промяна ларингектомираните пациенти не могат да генерират ларингеален глас. С цел подобряване качеството им на живот се разработват методи за гласова рехабилитация. Един от тези методи е трахеоезофагеалната пункция (ТЕП) с имплантирането

на гласова протеза в нея (4,25). Устройствата, използвани за целта, осигуряват еднопосочен поток на въздух от трахеята към езофага (26). За да функционира устройството оптимално, да се повиши качеството на генерирания глас и да се минимизира рискът от усложнения, размерът на протезата трябва да бъде екзактно преценен (25,27).

## **2.1. Ларингеален карцином**

В българската популация по данни на Националния раков регистър за 2017 г. са диагностицирани 475 случая на ларингеален карцином от 31 905 новодиагностицирани онкоболни в популация от 7 075 947 души (28).

Рискови фактори за развитието на ларингеалния карцином са: тютюнопушене, етилизъм, носителство на някои вируси, експозиция на химикали, йонизиращи лъчения, хронично възпаление и други (1,6,16,17).

Тютюнопушенето и консумацията на алкохол са водещи рискови фактори за развитието на ларингеален карцином (11,20,29). Пациенти, при които тютюнопушенето продължава след поставяне на диагнозата, имат по-малък шанс за успех при лечението и по-голяма вероятност за развитие на вторичен малигнен процес (30). Тютюнопушенето води до увеличаване на заболяемостта от злокачествени заболявания и на белия дроб, черния дроб, гърдата, колона, ректума, простатата и др. Освен това се увеличава честотата на заболявания, засягащи сърдечно-съдовата, дихателната система, репродуктивните органи и др. При пациенти, вече диагностицирани със злокачествени тумори, преустановяването на тютюнопушенето подобрява прогнозата им - установена е причинно-следствената връзка между пушенето и смъртността в тази популация. Пациенти, които не са преустановили употребата на тютюневи изделия, са с по-висок риск за рецидив на туморния процес и влошен отговор към провежданото лечение (31). Според Chen et al. и Hoff et al. болни, които продължават да пушат по време на провеждането на лъчетерапия (ЛТ), имат по-лош локален контрол на заболяването (32,33). Затова е препоръчително пациентите с карцином на ларинкса да преустановят употребата на тютюн (30). В краткосрочен план отказът води до незабавно понижаване нивото на въглероден монооксид в кръвта и съответно иритативното му действие върху дихателната система, което подобрява белодробната функция. В дългосрочен план се намалява честотата на заболяванията, свързани с продължителната експозиция (34).

Симптомите, с които ларингеалният карцином се манифестира, зависят от размера и локализацията на първичния тумор. Туморите на глотиса се проявяват клинично с дисфония

още в начален стадий, докато тези, локализиращи в областта на супраглотиса, се презентират значително по-късно с болка, дисфония и/или дисфагия и одинофагия (4,19). Поради negliжирането на т. нар. “ранни” симптоми пациентите често се обръщат за медицинска помощ при вече авансирал злокачествен процес. На този етап пациентите съобщават за болка, одинофагия и/или дисфагия, палпираща се туморна маса в областта на шията, а в някои случаи - дихателна недостатъчност (19). Изборът на метод за лечение зависи от това колко авансирал е процесът (4,19,20,30).

Лечението на ларингеалните карциноми бива хирургично и нехирургично. Целта на хирургичното лечение е отстраняване на туморния процес и запазване, доколкото е възможно, на функцията на органа. Това се определя от разпространението на процеса, останалата тъкан след резекцията и използваната техника за реконструкция (4,19,20,30).

Карцином *in situ* в областта на гласните връзки може да бъде третиран чрез лъчелечение (в случай, че лезията е силно диспластична или с труден достъп), локална ексцизия или чрез лазерна хирургия (1,30). Изчаквателното поведение не е подходящ метод, т.к. повечето лезии прогресират в инвазивен процес (35,36). Когато е извършен “stripping” на гласните връзки или лазерна ексцизия на глотисна неоплазма, постоперативната ЛТ е силно препоръчителна поради риск от непълен локален контрол (1). След края на лечението пациентите подлежат на диспансеризация и активно проследяване по общоприети схеми. Според препоръките на European laryngological society (ELS) всички пациенти подлежат на проследяване за минимум 5 години. Допустимо е по-дълго, дори доживотно проследяване за високорискови пациенти, такива със специфични тумори (напр. аденоиден кистичен карцином) или по желание на пациента (37).

При карцином на гласните връзки в ранен стадий (T1-T2N0M0), лъчелечението и тоталната ексцизия на лезията имат относително еднаква успеваемост (1,19,38). Поради оскъдния лимфен дренаж и особеностите на анатомичната зона диагнозата обичайно се поставя в ранен стадий (без метастазиране в регионалните лимфни възли), което е свързано с по-благоприятна прогноза за лечението (39). При избора на терапевтична стратегия се отчитат препоръките на международните специализирани организации, както и опита на лекуващия лекар, наличието на техническа обезпеченост, придружаващите заболявания и локалното разпространение (39-41). Акцент се поставя на инвазията в зоната на предната комисура - едни автори я считат за слабо място, откъдето процесът се разпространява към щитовидния хрущял, т.к. в зоната, където лигаментът на Broyles се захваща за хрущяла, няма перихондриум или периост. Противно на предходното становище други автори смятат, че този лигамент служи като

бариера, предотвратяваща инвазията на тироидния хрущял (40,41). Трябва да се отбележи, че качеството на гласа е значително по-добро при провеждане само на ЛТ. Обичайната доза е 2,25 Gy (gray) до обща доза 63 Gy при T1 и 65,25 Gy за лезии в стадии T2 (1).

Екзофитни лезии в областта на супраглотиса (T1N0) могат да бъдат третирани чрез лъчелечение или чрез частична ЛЕ, запазваща гласообразуващата функция на органа, при прецизно селектирани пациенти (1,19).

За супраглотисни карциноми (T2Nx) лъчелечението и супраглотичната ларингектомия осигуряват съпоставим локален контрол. Важно е да се отбележи, че супраглотичната ЛЕ не може да бъде извършена в следните случаи: двустранно засягане на аритеноидите, фиксация на последните, ако е ангажирана базата на езика, ако туморът е инвазирал тироидния или крикоидния хрущяли, ако е ангажиран посткрикоидния регион, ако е нарушена подвижността на гласните гънки, ако е ангажиран глотисът и ако пациентите имат повишен риск за аспирация след оперативната интервенция (пациенти в напреднала възраст и такива с белодробни заболявания) (1). Поради характеристиките на лимфния дренаж в областта много рано в еволюцията на заболяването се наблюдава метастазиране в регионалните лимфни възли двустранно (39). Въпреки това при селектирани пациенти със супраглотични лезии ЛТ осигурява добър локален контрол (42).

При лезии T3-T4 се избира между съхраняващ гласа протокол чрез прилагане на лъчехимиотерапия или хирургичен подход с постоперативна ЛТ и/или ХТ. В случай, че щитовидният хрущял е засегнат от процеса, пациентите обичайно се насочват към хирургично лечение (1,19).

Субглотичните тумори са значително по-редки от останалите и поради локализацията си се диагностицират в напреднал стадий. Пациентите съобщават за усещане за чуждо тяло, а при напреднал процес - за диспнея и дисфония поради инвазия към глотиса или засягане на възвратните ларингеални нерви. Обичайно лечението е хирургично, последвано от лъче- и/или ХТ (1,4).

Липсата на ранни алармиращи симптоми при ларингеалните тумори на субглотиса и супраглотиса е причината диагнозата по-често (в над 60% случаите) да бъде поставена в напреднал стадий (III-IV). За тези авансирани тумори лечението е комплексно – хирургично, придружено от лъчелечение и/или ХТ (30).

В групата на пациентите с карциноми в областта на главата и шията честотата на синхронните тумори е 41%, а на метахронните - 59%. Потенциалът за развитие на вторични малигнени състояния до 5 години след проведено лечение за тумор в същата област е 22% (43). Наличието на друг малигнен процес намалява преживяемостта на пациентите с карцином в областта на главата и шията (44,45). Поради това е необходимо провеждането на скрининг за други малигнени състояния. Yordanova et al. установяват, че провеждането на целотелесна ПЕТ-КТ с 18F-флуорордеоксиглюкоза (18F-FDG) е неинвазивен метод за скрининг за наличието на друг първичен тумор при ларингектомирани пациенти (46). Като част от скрининга се препоръчва и извършването на следните изследвания: рентгенография на гръден кош, КТ, ПЕТ-КТ, панендоскопия (45,46).

### *2.1.1. Ларингектомия*

Тоталната ЛЕ е златен стандарт в лечението на авансиралите ларингеални тумори (1,47,48). При ЛЕ се отстраняват всички ларингеални и прилежащи структури от подезичната кост и епиглотиса до трахеалните пръстени, включително и различна част от хипофаринкса и щитовидната жлеза. След тотална ЛЕ настъпва пълна сепарация на дихателния от храносмилателния тракт. Трахеята бива директно захваната за кожата по предната повърхност на шията - постоянна трахеостома. Така тя се явява първата част на дихателната система (1,48,49).

След експлантацията на ларинкса се образува фарингеален дефект. Реконструкцията на този дефект се извършва послойно (мукоза, субмукоза и мускулен слой, когато е възможно). В зависимост от големината на дефекта той може да бъде затворен първично (линеарен тип пластика (тип-I) или с помощта на трето ламбо от основата на езика Y/T-образна пластика). Поради липса на мукоза или при по-значителна резекция се извършва атипична L-, ZZ- или TL-образни пластики. Тези пластики са разработени, така че да оказват минимално напрежение по сутурните линии, което от своя страна предотвратява развитието на усложнения като фистули, стриктури и значителна скарификация (49–51). При невъзможност за изпълнение на горепосочените пластики за реконструкция на фаринкса се използват различни ламба (1,48,49). За да се осигури зарастване на хипофарингеалната пластика и пълноценно хранене на пациентите в постоперативния период, се поставя назогастрална сонда (НГС). Времето, за което продължава храненето през НГС, зависи от локалния статус, развитието на усложнения и преценката на лекуващия лекар (1,49).

В постоперативния период е възможно възникването на редица системни и локални усложнения. Поради това за ларингектомираните пациенти се полагат следните грижи: мониториране на общото състояние, водно-солевия баланс, дренажа на оперативната рана, виталитета на тъканите в шийната област, ежедневна грижа за трахеостомата - почистване на оперативната рана, контрол на налягането на балона на трахеалната канюла (ако е използвана такава). На пациентите се осигурява оптимален прием на хранителни вещества и течности през НГС. Дренажите се отстраняват, когато секретът е по-малко от 25 мл/ден в два последователни дни (20,52,53).

При добро зарастване на оперативната рана и липса на данни за развиващо се усложнение НГС се отстранява и пациентите започват прием на храна и течности през устата (53,54). Преди дехоспитализация се дават насоки за диетичен режим, чиято цел е поддържане на добър нутритивен статус, и ежедневни грижи за трахеостомата (1,55).

Не винаги постоперативният период след ЛЕ протича гладко. Един от най-често съобщаваните симптоми след ЛЕ е дисфагията. Честота на този симптом варира от 10% до 70%. (56,57). Показва нарушение в пасажа на хранителния болус от устната кухина до стомаха, което може да бъде вследствие на самото заболяване, в резултат на проведеното лечение или поради наличието на друго състояние (58). За проявата му при ларингектомирани пациенти има редица причини, сред които са ранна постоперативна инсуфициенция на хипофарингеалната пластика, фарингеален дисмотилитет, развитие на стеноза, дивертикул, псевдодивертикул, фарингокутанна фистула (ФКФ), рецидив на туморния процес и др. Дисфагията при ларингектомираните пациенти може да доведе до малнутриция, загуба на тегло, промяна в диетата, социални ограничения и като цяло - влошаване в качеството на живот (23,56,58–66).

### ***2.1.2. Усложнения в следоперативния период***

За да се идентифицира наличието на усложнения, да се оптимизира болничният престой и започването на перорален прием на храна, е от полза да бъде оценено състоянието на хипофарингеалната пластика. Оценката на пластиката може да се прави ежедневно чрез проследяване на клиничните симптоми (суспектни за развитие на усложнение са фебрилитет, еритем, патологична секреция от оперативната рана, и др.) или чрез обективно изследване - ВФС (20). При липса на данни за слабост на хипофарингеалната пластика пациентите могат да започнат първо прием на течности, а след това и на солидни храни. При неусложнените случаи това обичайно се случва след отстраняване на НГС на 5-7 ден след ЛЕ. Оралният прием

на храна и течности може да бъде отложен (7-14 дни) по преценка на лекуващия лекар, ако е извършена по-радикална резекция или при постоперативна ЛТ, т.к. последната влияе негативно върху процесите на зарастване на тъканите (20,49). Има съобщения и за ранно започване на прием на храна *per os* след ЛЕ (в рамките на 2-4 ден / <5 дни), които не установяват статистически достоверна разлика по отношение честотата на развитие на ФКФ при ранно и късно започване на перорален прием (67,68).

#### 2.1.2.1. Усложнения в ранния следоперативен период

Типични усложнения в ранния следоперативен период са: нарушен дренаж, формиране на хематом, инфекция, абсцес, мотилитетни нарушения на езичната и фарингеалната мускулатура, ФКФ и дехисценция на оперативната рана (20,48).

##### 2.1.2.1.1. Кървене

Следоперативно кървене може да настъпи до няколко седмици след ЛЕ. Причините могат да бъдат разкъсване на артериален или венозен съд вследствие на инфекция, некроза или дехисценция на раната. Животозастрашаваща е руптурата на каротидните артерии. Пациенти с повишен риск от кървене са тези, при които е извършена предоперативна ЛТ, шийна дисекция и такива с развила се ФКФ (53).

##### 2.1.2.1.2. Нарушен дренаж

Ако дренажите, поставени по време на ЛЕ, не поддържат вакуум, това означава, че е налице комуникация към фарингеалната кухина, кожата или към трахеостомата. В този случай е необходимо да се уточни къде се намира дефектът и да се коригира, за да се предотвратят последващи усложнения (20,53).

##### 2.1.2.1.3. Хематом

Хематомът е рядко усложнение, но когато се установи, е необходимо хирургичното му евакуиране, хемостаза (ако може да се установи източник на кървене) и поставяне на нови дренажи. Целта е да не се упражнява налягане върху извършената хипофарингеална реконструкция и проксималната част на трахеята (20,53).

#### 2.1.2.1.4. Инфекция

Инфекция в областта на ЛЕ в първите 3 до 5 постоперативни дни се манифестира с нарастващ еритем, оток на ламбото, фебрилитет и възпалителни лабораторни констелации. При формиране на течна колекция се налага дренаж и микробиологично изследване на ексудата. Резултатът от последната служи за оптимизиране на антибиотичното лечение (при нужда). Ако в следващите дни продължи активна секреция, вероятно се касае за формирана се ФКФ. При пациенти, при които е извършвана шийна дисекция, трябва да се подозира изтичане на лимфа (20,53).

#### 2.1.2.1.5. Дехисценция на оперативната рана

Дехисценция на раната се наблюдава, когато сутурите са подложени на напрежение, ламбото, използвано за затваряне на дефекта, има лошо кръвоснабдяване и/или при пострадиационни промени на меките тъкани вследствие на предоперативна ЛТ (20,53).

#### 2.1.2.1.6. Фистула

Формирането на фистулата започва като акумулиране на салива през фарингеалната пластика вентрално в меките тъкани на шията. Клинично се наблюдава увеличено количество секрет в дренажите, който е опалесцентен, и увеличен еритем и едем в една част на оперативната рана. При ревизия на възпалително променената зона се дренира гноевиден секрет и салива. ФКФ се формира до 6 седмици след ЛЕ, като времето на поява зависи от общия статус и наличието/отсъствието на предоперативна ЛТ. Диагностицирането на това усложнение е възможно чрез проба с метиленово синьо или чрез ВФС (20). Тестът с метиленово синьо е диагностичен, в случай че фистулният ход е достигнал кожната повърхност, но е неинформативен, ако фистулният ход завършва в меките тъкани на шията. ВФС е с по-висока диагностична стойност за ранна детекция на фистулни ходове. Това позволява предприемането на консервативно лечение и предотвратяване развитието на ФКФ (69–71). За верификация на ФКФ експериментално е използвана и сцинтиграфия, но този подход не се е наложил в клиничната практика (72).

ФКФ представлява комуникация между модифицирания горен отдел на храносмилателния тракт и кожата в областта на шията, през която изтича салива при преглъщане (73). Това е едно



от най-честите усложнение след ЛЕ. В голяма част от случаите се развива в ранния постоперативен период - между 10-ти и 14-ти постоперативен ден, но е възможно и по всяко друго време след отстраняването на ларинкса (48,49,70,74–77). Тя е често и проблемно усложнение, водещо до удължен болничен престой и влошено общо състояние (2,74,76–83). Честота варира от 5,6% до 73% в различните съобщения (22,23,48,74,76,84–93).

Клиничните симптоми, с които се манифестира развиваща се фистула, включват: фебрилитет, едем и/или еритем в зоната над трахеостомата и повишена секреция от оперативната рана. При вече развила се фистула се наблюдава изтичането на слива от отвор в областта на шията. Това се манифестира основно след преглъщане, но може да се провокира и при натиск на околните тъкани (30,48,49,73). Освен слива е възможно и изтичането на лимфна течност. Една от възможните причини е увреда на ductus thoracicus по време на шийна лимфна дисекция (48).

Рисковите фактори за развитие на ФКФ се класифицират в следните групи:

*Фактори от страна на пациента:* стадирането според класификацията на American Society of Anesthesiologists (ASA-classification), алкохолна консумация, тютюнопушене, постоперативно ниво на хемоглобин <125 g/l, предоперативно ниво на албумин <37 g/l, както и наличието на съпътстващи заболявания - захарен диабет (ЗД), хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), сърдечни и чернодробни заболявания и други (22,30,74–76,76,79,81,82,94–96).

*Фактори, свързани със заболяване-то:* Т3/Т4-стадий, N-стадий, хипофарин-геално засягане, супраглотисна локализация, тип на хирургичната интер-венция (тотална ЛЕ или фаринголарингектомия), вид пластика на хипофаринкса (Т, I, L, Y-образна пластика и др.) и други (22,30,74–76,76,79,81,82,94–96).

*Фактори, свързани с проведеното лечение:* ЛТ или лъчехимиотерапия преди операцията, общата реализирана доза и наличието на трахеостома преди операцията, продължителността на ЛЕ, опита на хирурга, локални раневи усложнения, трансфузия на кръв по време на операцията, ранното отстраняване на НГС, извършването на първична ТЕП с имплантация на протеза и др. (22,30,74–76,76,79,81,82,94–96). Ganly et al. докладват, че предоперативната лъчехимиотерапия е независим прогностичен фактор за развитието на локални усложнения и ФКФ (22). Според Sussman et al. предоперативната трахеотомия не е рисков фактор за развитие на постоперативни усложнения (97).

Фистулата най-често се локализира по предната повърхност на НХФ (в областта на извършената реконструкция), около трахеостомата или в близост до ръба на ламбото (ако

такова е използвано за пластично възстановяване). Фистулният ход, започвайки от НХФ, може да завършва сяло в меките тъкани на шията, с или без формирането на абсцес, или да достига до кожната повърхност, формирайки т. нар. “изтичаща фистула”. Рядко фистулен ход достига до каротидните артерии или техните клонове. В повечето случаи фистулите се затварят спонтанно, ако се отложи пероралният прием на храна и се приложи консервативно лечение (компресивни превръзки, антибиотични и противовъзпалителни медикаменти). Развитието на ФКФ в късния постоперативен период предполага рецидив на туморния процес (48).

Успешна хирургическа стратегия за справяне с тежки ФКФ е извършването на реконструкция с добре васкуляризирано пекторално ламбо (при ларингектомии със значителна ексцизия на тъкани или при неуспех на други методи за лечение на вече развила се фистула). При авансирани тумори, чието лечение налага по-широка резекция, периоперативната антибиотична профилактика намалява вероятността за развитие на усложнението. Освен това за намаляване на риска от развитие на ФКФ в постоперативния период трябва да се осигури адекватен дренаж на оперативната рана и на всяка събрала се течна колекция под кожно-платизмалното ламбо (83,98).

Извършването на ВФС преди започването на перорален прием на храна и течности след ЛЕ позволява оценка на пластиката на НХФ. В случай на визуализиране на фистулен ход се предприемат мерки за лечение, преди фистулният ход да се разшири или инфектира (27,76).

#### 2.1.2.2. Усложнения в късния следоперативен период

Късните усложнения биват: стеноза на НХФ, мотилитетни нарушения на фарингеалния констриктор, рецидив на туморния процес, назофарингеална регургитация, стеноза на трахеостомата, перистомален рецидив, хипертрофия на фарингоезофагеалния сфинктер, вторичен метахронен тумор, хипопаратиреоидизъм, хипотиреоидизъм, отпадане на използвано ламбо или йеюнален графт, проблемна вокализация и болков синдром (20,48,99,100).

##### 2.1.2.2.1. Стеноза на НХФ

Наличието на стенотична зона в областта на фаринкса възпрепятства или затруднява пассажа на болуса към хранопровода. Появата на това усложнение най-често се асоциира с локален рецидив, извършената пластика при реконструкцията на хипофаринкса, формирането на цикатрикс, провеждана предоперативно ЛТ или развитието на постоперативна инфекция.

Симптомите, които алармират лекаря, са дисфагията за твърди храни, усещането за чуждо тяло, абнормна вокализация и задържането на контрастна материя (КМ) във фаринкса при ВФС (20,30,48,49,58). Честотата на това усложнение вероятно е по-висока от докладваната, т.к. само при пациенти със симптоматична дисфагия активно се търси наличието на стенотични участъци (101).

При данни за стеснение на НХФ се подозира рецидив на туморния процес. Когато това се изключи след ендоскопия и биопсия, се предприема извършването на дилатация. Ако тя е неуспешна, е уместно извършването на реконструкция. Адекватен лумен на НХФ е необходим, за да може да се премине към нормална диета и гласообразуване (20).

При стеноза на фаринкса видеофлуороскопски се установява стеснен участък в няколко последователни серии изображения. Ако находката се наблюдава в единична серия изображения, вероятно се касае за спазъм на фарингеалния констриктор (49). Фарингеалните стенози при ВФС се характеризират със симетрично стеснение на стените. Ако се наблюдава асиметрия, улцерация или неравност по мукозата, това предполага персистиране на туморния процес или развитието на рецидив (48,58). Стенотичните зони не се повлияват от провеждането на консервативно лечение и поради това се използват различни хирургични методи (49). За да бъдат успешни преглъщането, храненето и фонирването, е необходимо луменът на НХФ да пропуска дилататор с размер 36 Fr (20). Една от терапевтичните възможности е дилатацията на стеснената зона. Терапевтичният отговор на процедурата варира при различните пациенти - при едни желаният ефект се постига с една дилатация, докато при други е необходимо периодичното ѝ провеждане. Това се дължи на повторна скарификация и отново стесняване на лумена (49,58,102). От ключово значение за успеха на процедурата е съдействието на пациента. В периода след дилатацията е необходимо пациентът да приема солидни храни, за да "разтяга" дилатираната зона. Друг метод на лечение е ексцизия и последващата реконструкция на стеснения участък. Много често на пациентите се налага да променят диетата си и да редуват твърди и течни храни (49).

Балонната дилатация (БД) е техника, широко използвана за лечение на езофагеални и гастроинтестинални стриктури, но рядко се прилага в лечението на фарингеална дисфагия (103). В литературата се открива малко информация за ВФС-асистирана БД на стриктури на НХФ при ларингектомирани пациенти.

#### 2.1.2.2.2. Мотилитетни нарушения

Разграничаването на морфологични от функционални фарингеални мотилитетни нарушения е доста трудно. Структурните нарушения често причиняват патологични движения на органа (104). Мотилитетно нарушение се подозира, когато пациентът съобщава за усещане за чуждо тяло в гърлото (глобус) и регургитация на храна при опит за преглъщане. Понякога единственните данни за нарушен транспорт на болус през фаринкса се наблюдават видеофлуороскопски: наличие на остатъчен контрастен материал при ВФС. Причините за това забавено изпразване на фаринкса могат да се дължат на загубата на структури, участващи в отварянето на горния езофагеален сфинктер, както и всички фактори, компрометиращи невромускулния контрол на фарингеалната стена и езичната мускулатура (оток, отстранените структури по време на ЛЕ). В тези случаи при пациентите е уместно провеждането на специализирана гълтателна рехабилитация (49). По време на ЛЕ *m. thyropharyngeus* и *m. cricopharyngeus* губят залавните си места и могат да бъдат частично или тотално денервирани. Те се ретрахираат и могат да са причина за постоперативна дисфагия. Ретрахираният крикофарингеален мускул не участва в синхронизираната контрактилна вълна за транспорт на болуса, а при пациенти с гласова протеза след ТЕП може да компрометира гласовата продукция. При ВФС се наблюдава изпъкване на задната стена на хипофаринкса, което променя размера и позицията си при преглъщане (48).

За повишаване на фарингеалното налягане и ускоряването на транспорта на болуса към стомаха пациентите прилагат позиционни промени по време на хранене, редуват течни и твърди храни за улесняване на транзита през фаринкса, извършват различни упражнения за увеличаване ретракцията на корена на езика и подобряване на движението на фарингеалната стена вентрално (49).

Нарушено движение на езика е рядка причина за дисфагия при ларингектомираните пациенти (48). То се дължи на увреда на подезичния нерв, инервиращ скелетните и собствените мускули на езика (48,58). Тъй като последният се намира повърхностно на *m. hyoglossus*, при сепарацията на супрахиоидните мускули от подезичната кост може да бъде увреден (48). При двустранно прекъсване на гореспоменатия нерв се нарушава оралната фаза на преглъщането (58). Пациентите изпитват затруднения при преглъщането не само на солидни храни, но и на течности. За да се придвижи болусът от устната кухина към фаринкса под действие на гравитацията е необходима промяна в позицията на главата. Ако главата не е

в съответната позиция, при ВФС се наблюдава задържане на контрастната материя в устната кухина (58).

#### 2.1.2.2.3. Псевдодивертикул и псевдоепиглотис

Псевдодивертикулът на НХФ е пролабирала фарингеалната мукоза между слоевете на фарингеалната стена в областта на корена на езика. Псевдодивертикулът се отделя от фаринкса чрез тъканен мост. Псевдоепиглотисът е структура, локализирана в същата зона, и съответства на горния ръб на неохипофарингеалната пластика. Последният може да се визуализира при физикален преглед. Наблюдаването на структурата вероятно се дължи на реконструктивната техника, използвана за затварянето на фаринкса, или на развитието на фистула (49,102,105).

Механизмът на формирането на “джобове” по предната фарингеална стена в зоната, свързваща корена на езика с НХФ, е многофакторен. От значение са слабост на тъканите вследствие на липса на мускулен слой или увеличено интралуминално налягане поради дистална механична или функционална обструкция. Рентгеноскопски се наблюдава изпъкване на проксималния НХФ лумен и задържане на КМ след края на преглъщането. Ако т. нар. “джоб” прогресивно увеличава размера си, може да достигне до кожната повърхност и да се формира ФКФ (106,107).

Псевдоепиглотисът се формира вследствие уголемяване на гънките в областта на корена на езика поради тракция на фарингеалния констриктор при опит за преглъщане. При ВФС в латерална проекция структурата се визуализира като линеарен дефект с локация между корена на езика и началото на НХФ, наподобяващ эпиглотис. Структурата проминира повече при опит за преглъщане, което може да доведе до стеснение на неохипофарингеалния лумен и да създаде препятствие за транзит на хранителния болус от устната кухина към фаринкса. Това води до увеличаване на интралуминалното налягане, упражнявано от болуса проксимално от структурата, допринасящо за формирането на “проксимален джоб” (107). Davis et al. установяват, че при пациенти с линейна реконструкция на НХФ дължината на псевдоепиглотиса е по-голяма в сравнение със случаите с Т-образна пластика (51).

Лечението на тези състояния зависи от тежестта на симптомите. При пациенти с леки оплаквания промяна в диетата (редуване на течни и солидни храни) и позиционни промени по време на хранене могат да повлияят благоприятно почистването на фаринкса. Ако оплакванията персистират, се пристъпва към хирургично лечение (49,108).

#### 2.1.2.2.4. Други късни усложнения

##### *Промени във вкусовата и олфакторната сетивност*

След тотална ЛЕ близо 80% от пациентите съобщават за промени в олфакторната и вкусовата сетивност. Тъй като това са фактори, оказващи влияние върху качеството на живот, е необходимо провеждането на адекватна рехабилитация след приключване на лечението (109-111).

##### *Стеноза на трахеостомата*

В късния постоперативен период е възможно да настъпи стеноза на трахеостомния отвор (48). Предразполагащ фактор за това е носенето на трахеостомна канюла, индуцираща локално възпаление и последваща фиброза. Няколко авторски колектива откриват зависимост между трахеостомната стеноза и локалната инфекция, женския пол и диабета (112–114). Wax et al. установяват по-висока (статистически значима) честота на трахеална стеноза при жени в сравнение с мъже. Същият авторски колектив не установява зависимост между честотата на трахеалните стенози и провежданата ЛТ (пре- или постоперативна), извършването на шийна дисекция, ХТ, постоперативна инфекция, ФКФ или приложение на кортикостероиди (112). Това усложнение се наблюдава относително често, особено при пациенти, чиито трахеален лумен е по-малък, както и при пациенти, предразположени към стенози. Лечението бива хирургично, а в някои случаи се налага и перманентно използване на трахеостомна канюла (20,53).

##### *Хипотиреозидизъм и хипопаратиреозидизъм*

Усложнения, настъпили в резултат от оперативната интервенция или лъчелечението, са хипотиреозидизъм и/или хипопаратиреозидизъм (20,48,100). Докладваната честота варира от 13% до 38% (30). Според Mercado et al. поради риск от развитие на хипотиреозидизъм в първите години след ЛЕ е уместно рутинно проследяване на щитовидната функция (115). Според препоръките на ELS пациенти, лекувани за карцином на ларинкса и подложени на ЛТ, е необходимо доживотно контролно изследване на щитовидната функция в интервал 6-12 месеца (37).

##### *Прекъсване на каротиди и гръдният лимфен поток*

Гръдният лимфен поток (ductus thoracicus) е лимфен съд, дрениращ 75% от лимфата в човешкото тяло (116). Влива се във венозната система в зоната на обединяването на v. jugularis

interna sinistra и v. subclavia sinistra (117). При нараняването му лимфа екстравазира към тъканите на шията или гръдния кош. Такава увреда е рядка (5%) и е вследствие на извършваната шийната дисекция, а не на самата ЛЕ. Загубата може да достигне до 1-2 литра/ден. Тъй като лимфата е богата на триглицериди и мастни киселини, загубата трябва да се компенсира, за да се предотврати дефицитът им. Ако няма поставени дренаже, раневата течност може да се акумулира под кожата, формирайки хилом (chyloma). В случай на попадане в гръдната клетка или плевралното пространство (хилоторакс) настъпва компресия на белия дроб и респираторен дистрес. Провежданото лечение зависи от обема на загубата - при повече от 1 литър/ден се налага хирургично лечение (експлорация и лигиране на дуктуса), докато при по-оскъдна загуба се предприема консервативно лечение (промяна в диетата, компресивни превръзки, за да се намали екстравазацията на лимфа, прилагането на соматостатин или октреотид подкожно с цел намаляване на лимфната продукция) (21).

### **2.1.3. Лъчетерапия и химиотерапия**

За лечение на ларингеалния карцином и други малигноми в областта на главата и шията се използват и йонизирани лъчи. В повечето случаи се прилага класическата фракционирана терапия - общата доза (ОД) се достига чрез прилагане на множество ниски дози за определен период от време. ОД, която може да бъде достигната, зависи от толеранса на околните критични структури и органи, понеже последните също биват облъчени по време на курса на лечение. За областта на шията максималната допустима доза (МДД) е около 72 Gy (1,8-2 Gy на ден, 5 дни в седмицата) за 6-7 седмици. Критичните органи в областта са миелонът, мозъчният ствол, оптичният нерв, вътрешното ухо, големите слюнчени жлези, ларинксът, фарингеалните констриктори, щитовидната жлеза и очите (56,58).

Възможен е и избор на други протоколи за провеждане на ЛТ - например хиперфракциониран, при който имаме повече малки дози с по-висока честота. Предимството на последния е, че се подобрява локорегионалният контрол, но се увеличават острите токсични ефекти. Друг вид терапия е IMRT (Intensity-modulated radiotherapy) - модулира се интензитетът на лъчевия поток в много малки дози и това е съобразено с триизмерната форма на туморния процес. Чрез тази техника се увеличава лъчевото натоварване в областта на тумора и се минимизират дозозависимите ефекти върху околните тъкани (56,58,118).

Усложненията, възникващи след ЛТ, най-общо могат да се класифицират в две групи: ранни и късни. Към ранните спадат оток, мукозит, дисфагия, а към късните ксеростомия, фиброза,

увреда на миелона и черепномозъчни нерви, стеноза и хипотиреоидизъм (1,119). В този период при ВФС се отчита забавен транзит на болуса през фаринкса (120).

В първите седмици след ЛТ, ХТ и съчетана лъчехимиотерапия се наблюдава мукозит. Възпалението на лигавиците оказва влияние както върху оралната, така и върху фарингеална фаза на преглъщането. Наблюдава се затруднено отваряне на устата, намален обем на движение, намалена сила на езика, както и по-трудно и по-бавно оформяне на хранителния болус. Установяват се редуция в движението на корена на езика в задна посока, което е от значение за пропулсията на болуса към фаринкса, забавен гълтателен рефлекс, намалена фарингеална контрактилност и др. Пълното възстановяване на мукозата след ЛТ е продължителен процес, който може да отнеме 2-3 години. Ако е прилагана комбинирана лъче- и ХТ, пораженията на лигавиците могат да бъдат и необратими (49,56,58). Тези промени са една от причините за дисфагия. Тя може да персистира години след провежданата ЛТ (58,121). Според редица автори причина за късната поява на дисфагия са тъканната фиброза, периферната невропатия и сензорните нарушения, докато според други е формирането на стриктури вследствие на улцеративния мукозит (56,58).

Хистологично при пострадиационния мукозит се наблюдава трансформация на епителните клетки от некератинизиращ към кератинизиращ тип. Клетките са с по-голям размер и намалена ексфолираща способност (122). След като приключи ЛТ, постепенно се увеличава съдържанието на колаген - тъканта става фиброзна и по-малко васкуларизирана (123).

Забавянето на оздравителния процес на тъканите, попаднали в зоната на ЛТ, се дължи на нарушеното им кръвоснабдяване. При първоначална експозиция на йонизиращи лъчения се наблюдава дилатация на кръвоносните съдове. С напредване на лечението отокът и пролиферацията на капилярния ендотел водят до капилярна обструкция, докато в други капиляри се наблюдава левкоцитна и еритроцитна инфилтрация. Капилярната обструкция и облитерация се наблюдават месеци след приключване на ЛТ. Това е причината за намаления брой на капилярните съдове в съответната тъкан. Освен капилярите, артериалните съдове също търпят хистологични промени – фиброеластично задебеляване на *tunica intima*, наличие на фиброза и некроза в *tunica media*, инфилтрация от възпалителни клетки на *tunica adventitia* (123).

Йонизиращите лъчения водят до дегенеративни промени на слюнчените жлези: атрофия и замяна на ацинозните клетки от фиброзна съединителна тъкан. Това води до намален клирънс на саливата. Повишената концентрация на муцин я прави по-вискозна. Промяната в рН се



дължи на увеличеното количество на натриеви, хлорни и магнезиеви йони и намалено количество на карбонатните йони. Повишена е и концентрацията на имунопротеини, лизозим и амилаза. Тези промени водят до намален буферен капацитет на сливата и до промяна на оралната микрофлора. Увеличават се кариогенните микроорганизми за сметка на некариогенните такива (49,123,124).

Ксеростомията е честа последица след провеждането на ЛТ по повод злокачествени образувания в областта на главата и шията (56,58). Проявата на този симптом настъпва в първите три седмици след започване на лечението при достигане на доза 10-20 Gy. При достигане на доза 60 Gy се очаква до 80% намаляване на саливацията (123). По-оскъдната и по-вискозна слива повлиява овлажняването и оформянето на хранителния болус. Последният е по сух, ронлив и по-труден за преглъщане (49). При атрофирала орална мукоза по-често се наблюдават улцерации и наранявания. Променената орална микрофлора, намаленият буферен капацитет, промененото рН, и концентрация на имунопротеини са асоциирани с по-висока честота на кариеси (бързо прогресиращ радиационно индуциран кариес). Ксеростомията е по-често наблюдавана при жени, като честотата се увеличава с напредване на възрастта. Това затруднява преглъщането и налага промяна в диетата (58). Подобряване на състоянието и подготвянето на болуса за преминаване през фаринкса се постига чрез модификация на диетата - повишена консумация на течности, комбинирането на сухите храни с различни сосове и масла, както и използването на артифициална слива (49).

Периферните нерви са устойчиви на високи дози йонизиращи лъчения. Предполага се, че увредата на нервите в облъчваната зона е вследствие на васкуларни промени, а не вследствие на самото лъчение. При доказана невронална увреда в периневралните тъкани се наблюдава некроза на съдовите стени, облитерация на лумена им и тромбоза (123).

Провеждането на лъче- и ХТ повлиява нервно-мускулния механизъм на преглъщане. При изследване на гълтателния акт при пациентите се наблюдава увеличено време на транзит на болуса през орофаринкса, некоординирани движения на орофаринкса, намален контакт на базата на езика със задната фарингеална стена, нарушена функция на горния езофагеален сфинктер, персистираща задръжка във фаринкса. Тези нарушения вероятно се дължат на невромускулна фиброза и повишена апоптоза и играят важна роля в развитието на дисфагия (58,120).

Освен горепосочените симптоми при пациентите, подложени на ЛТ, се наблюдава промяна във вкусовите възприятия, дисосмия, загуба на дентиция и фиброза на мускулите в

третираната област. Комбинацията от тези фактори компрометира оралната (подготвителна) фаза на преглъщането, което води до дисфагични оплаквания (49,102).

Промяната във вкусовите възприятия обичайно се възстановява в рамките на година след проведената терапия (56,125). При доза от 60 Gy вкусът може да бъде редуциран до 90%, т.к. настъпва загуба на около 30% от вкусовите луковици и 10% от вкусовите клетки (123,125). Разпознаването на сладко и солено е по-засегнато от това за кисело и горчиво при ЛТ (123).

За да бъдат способни пациентите да усещат различни миризми е необходимо да има въздушен поток през носната кухина, така че мирисните молекули да достигнат до олфакторната зона в горен носов ход. Този процес става невъзможен след ЛЕ, т.к. първият елемент в дихателната система вече е трахеята (49).

Гореизброените промени обясняват защо пациенти, които са подложени на ЛТ по повод злокачествени заболявания в областта на шията, страдат от малнутриция, редукция на тегло и значителна промяна в диетичните навици (58).

ЛТ е част от лечението на злокачествени тумори в областта на главата и шията. Освен търсения ефект върху малигнените клетки тя оказва редица токсични ефекти върху тъканите и органите, попаднали в облъчваната зона (126).

В наши дни се развиват индивидуализирани биотерапии за различни тумори, базирани на специфични молекулни аберации при съответните неоплазми и генетичния полиморфизъм на пациента (1).

## **2.2. Рецидив на туморния процес**

Наличието на остатъчен тумор или рецидив се среща по-често при тумори с големи размери и агресивен растеж. Наблюдава се и в случаите, когато е невъзможна резекция на тумора до здрава тъкан (99). Рецидив на туморния процес обичайно се развива в първите две години след ЛЕ (48). Young et al. провеждат анализ на пациенти с ларингеален карцином и установяват наличието на биомаркер (80-генен сет) като предиктор за развитието на рецидив на туморния процес (127).

Видеофлуороскопски при рецидив със засягане на мукозата се наблюдава улцерация или неправилна линия, очертаваща лумена. Ако засягането е субмукозно, може бъде пропуснато, ако се разчита само на ВФС в диагностичния процес, т.к. рентгеноскопската находка

представлява леко изпъкване на мукозата на НХФ. При рецидиви със значителни размери може да се достигне и до изместване на НХФ от срединната линия при ВФС (99). Valfe et al. установяват, че маса, по-голяма от 2 см (установена рентгенографски), е високо суспектна за рецидив, особено при пациенти чиито първичен тумор е ангажирал супраглотиса или пириформените синуси (70). При съмнения за рецидив е уместно провеждането на КТ или МРТ с цел установяване на субмукозно засягане или ангажиране на прилежащите лимфни възли (99,128,129).

### ***2.2.1. Рецидив в областта на трахеостомата***

Рецидивът в областта на трахеостомата е рядко, но едно от най-неблагоприятните състояния, възникващи след ЛЕ (130). Дефинира се като дифузен инфилтрат от неопластична тъкан в зоната на свързване на трахеята с кожата по предната повърхност на шията (131). Наличието му е лош прогностичен белег (130). Според метаанализи на Mei et al. и Liang et al. рискът от развитие на рецидив в областта на трахеостомата зависи от редица фактори, сред които: първичната локализация на тумора, стадирането, предоперативна трахеотомия, предоперативна ЛТ, постоперативна ЛТ, предоперативна ХТ, Т-стадии, N-стадий, наличието на ФКФ, чистотата на хирургичните ръбове след ЛЕ, p53-статус (132,133). С най-нисък риск за развитие на стомален рецидив са пациентите със супраглотична локализация. Рискът нараства при трансглотично и субглотично засягане и е най-голям при пациенти, чиито първичен тумор е ангажирал глотис и субглотис. Пациенти с тумор, открит в напреднал стадий (Т4), по-често развиват рецидив около трахеостомата след ЛЕ в сравнение с пациенти в ранен (Т1-Т2) стадий (132). Най-често това усложнение се диагностицира в първата година след ЛЕ, но се откриват и случаи с по-късно развитие - 3,5 години след ЛЕ (134).

### **2.3. Дисфагия**

Гълтателният акт се осъществява чрез фина сензомоторна регулация на съкращението и релаксацията на мускулатурата на устната кухина, езика, фаринкса, ларинкса и хранопровода двустранно. Това става на кратки интервали от 0,6 до 1,0 секунда (135). Гълтателният център, контролиращ мускулите отговорни за процеса, е локализиран в мозъчния ствол (*medulla oblongata*) и е свързан с мозъчната кора. Преглъщането е едновременно волеви и неволеви акт, осъществяващ се чрез синхронна моторната активност на споменатите по-горе структури. Анатомичната и функционалната цялост на органите осигурява ефективността и

безопасността на процеса (58). Безопасен е този гълтателен акт, при който се осъществи трансфер на болуса от устната кухина до стомаха без пенетрация или аспирация в долните дихателни пътища. Ефективен е този гълтателен акт, след чийто край не се наблюдава резидуална материя във фаринкса. При нарушения в механизмите на регулация (сензомоторната интеграция) се стига до неефективен или опасен гълтателен акт. Пулмоналните и нутритивни усложнения са последствия от нарушените безопасност и ефективност на преглъщането. Те влошават качеството на живот на пациентите (135).

Гълтателният акт има три фази: орална (подготвителна), фарингеална и езофагеална (58). Всички фази с изключение на оралната са под неволеви контрол (135). Подготвителната фаза се осъществява благодарение на синхронно действие на дъвкателните мускули, езика, мекото небце и прилежащите жлези. Този синхрон се осъществява чрез аферентни и еферентни връзки до дъвкателния център в мозъчния ствол. Оралната фаза на преглъщането завършва, когато хранителният болус е локализиран в задната част на езика (тази позиция се наблюдава, когато материята е готова за преглъщане). Морфологичната оценка на структурите, участващи в акта на преглъщане, се осъществява чрез директна или индиректна инспекция или ендоскопия. При извършването на ендоскопско изследване и конвенционална рентгенография на фаринкса трудно се установяват функционални нарушения. За целта е необходимо изследване на гълтателния акт в динамика. Това е възможно чрез ВФС, при която и трите фази на преглъщане могат да бъдат проследени в реално време (58,104).

Лечението на ларингеалния карцином оказва значителен ефект върху функциите на ларинкса (фонация, респирация, защита на долните дихателни пътища по време на преглъщане) и фаринкса поради анатомичните, функционални и физиологични промени. Вследствие отстраняването на редица структури на шията при ЛЕ в периода на адаптация се наблюдава дискоординация на фарингеалната мускулатура. Това води до повишена фарингеална резистентност, за преодоляването на която е необходимо по-голямо усилие, а времето за транзит на болуса през фаринкса се удвоява (102). Преглъщането е запазено в значителна степен, но много често пациентите съобщават за дисфагия (51,136,137). Този симптом се дефинира като нарушение в приема или транспорта на храна от устата до стомаха. Освен това се наблюдават поведенчески, сензорни и двигателни нарушения в подготовката за преглъщане (нарушения на когнитивното осъзнаване, визуалното и обонятелното разпознаване на храна) и на физиологичните реакции към миризмата и присъствието на храна (138). Симптомите на дисфагия се разделят на индиректни и директни (табл. 1) (58,139).

Установяването на причината за дисфагия се базира на историята на заболяването, клиничния преглед, ендоскопската находка, динамични образни изследвания на гълтателния акт, въпросници и тестове, позволяващи анализ на електрофизиологичните процеси (вкл. фарингоезофагеална манометрия, електромиография, рН-метрия). Поради многофакторната етиология и различните симптоми, с които се манифестира дисфагията, за поставянето на диагнозата и започване на ефективно лечение е необходим мултидисциплинарен подход (60).

<b>Индиректни симптоми</b>	<b>Директни симптоми</b>
Загуба на тегло	Удължено време за преглъщане
Често появяващ се фебрилитет	Болка
Кашлица	Страх от преглъщане
Бронхит/пневмония	Промяна в позицията на главата и шията по време на хранене
Проблемна вокализация	Избягване на храни с определена консистенция
Усещане за чуждо тяло (глобус)	Увеличена саливация
Парене зад гръдната кост	Обструкция
Болка в гърдите (с некардиогенен произход)	Задавяне, кашлица
	Регургитация

*Таблица 1. Индиректни и директни симптоми на дисфагия.*

Преглъщането е бърз физиологичен процес и изследването му е най-информативно чрез използване на динамично изследване, проследяващо отделните му етапи. Такова изследване е ВФС (17,58,60,140–143). Съществуващите техники за изпълнение на изследването се различават по вида, консистенцията и количеството на използвания контрастен агент (99,144–148). Фактори, които оказват влияние върху информативността на изследването, са видът на оборудването, позиционирането на пациента и скоростта на регистрация. За да бъде ВФС максимално информативна и да позволява сравняване на находката преди и след определена процедура, всяко изследване трябва да се провежда при стандартизирани условия (17). Заради високата си информативност, ВФС се приема за “златен стандарт” в диагностиката на дисфагията (53). Освен това има приложение за идентифициране на ранни и късни инсуфициенции на неохипофарингеалната пластика при ларингектомирани пациенти (149).

Дисфагията е симптом, който може да се наблюдава във всички възрастови групи и в различна степен на тежест. При част от пациентите значително може да влоши качеството на живот. Причините за дисфагия могат да бъдат органични и психосоматични. За да се установи етиологията на симптома се сменя щателна анамнеза и се провежда обстоен клиничен преглед (137). Дисфагията е често срещана при пациенти с неврологични нарушения и състояния, при които има промяна на нормалните анатомични структури в областта на главата и шията. Такива са инсулт, малигнени неоплазми, патология на гръбначния стълб, прогресиращи неврологични заболявания и др. Пациенти, при които е извършена оперативна намеса с цел осигуряване проходимост на дихателните пътища или лечение на малигномии в областта на главата и шията (каквито са ларингектомираните болни), също имат повишен риск за поява на дисфагия (140). Докладваната честота за дисфагията при ларингектомираните пациенти варира от 10% до 72% (49,70,102,119,150–152). Davis et. al. установяват че, в групата пациенти с линейна реконструкция на НХФ по-чести са дисфагичните оплаквания в сравнение с пациентите с Т-образна пластика (51). Queja et al. 2009 съобщават, че няма сигнификантна разлика в докладваната честотата на дисфагия при пациенти, подложени на ЛТ като част от лечението на ларингеалния карцином и такива, които не са били подложени на такава (102). В тези случаи симптомът е асоцииран с други локални и системни състояния. Проявата му може да бъде вследствие на морфологичните промени след ЛЕ или дисфункция на участващите структури, наличието на стеноза, стриктура или друго мотилитетно нарушение (58). Псевдодивертикул в областта на корена на езика е също възможна причина за затруднено преглъщане (51,153). Ефектът, който ЛТ оказва върху тъканите в областта на устната кухина и фаринкса, е причина за дисфагични оплаквания. При 50% от пациентите, подложени на ЛТ и съобщаващи за дисфагия, се наблюдава пълна липса на дентиция. Сред ефектите от ЛТ са: промяната във вкусовите възприятия, редуцираната саливация (ксеростомия), мускулна фиброза, стеногични промени и др. (58,102). Според проучване на Francis et al. пациенти, провели ЛТ, имат 2,69 пъти по-голям риск от развитие на дисфагия в сравнение с пациенти, при които е проведено само хирургично лечение и два пъти по-голям риск от тези, провели комбинирана терапия (хирургично и лъчелечение) (154).

При пациенти, подложени на тотална ЛЕ, няма риск от аспирация поради пълната сепарацията на храносмилателния от дихателния тракт. Такъв риск е налице при наличие на комуникация между фаринкс и трахея. Тя може да бъде патологична - трахеоезофагеална фистула, или вследствие на гласова рехабилитация при ТЕП с имплантирана гласова протеза (149).

За да се оптимизира лечението на дисфагията в постоперативния период е необходимо добро познаване на анатомичните структури и физиологичните механизми на гълтателния акт в норма и при ларингектомирани пациенти. Преди да се премине към оценка на гълтателния акт чрез ВФС, изследващият се запознава с обема на извършената резекция и следвания протокол в случай на провеждана ЛТ и/или ХТ (17,56,155). Целта на инструменталното изследване е да се оцени функционалността на структурите след експлантацията на ларинкса, да се анализира гълтателният акт и да се идентифицира причината за дисфагия на пациента. За поставяне на правилната диагноза на пациент с дисфагия от значение е колаборацията между оториноларинголога и радиолога. Ако изследването не се извърши прецизно, това може да доведе до интерпретиране на резултатите като нормални, което би мотивирало клинициста да използва други диагностични методи и съответно да се забави поставянето на диагноза и последващото лечение (58). Резултатът от ВФС трябва да бъде интерпретиран спрямо клиничната история и съпътстващите резултати от физикалния преглед.

#### **2.4. Видеофлуороскопия**

През 80-те години на XIX век е започнало разработването на протоколи за извършване на ВФС. През 1976 г. по време на годишната среща на American Speech–Language–Hearing Association Jerilyn Logemann презентира протокол за провеждане на ВФС за оценка на дисфагия (MBSS - Modified barium swallow study) (156). При MBSS пациентите преглъщат на малки порции течност в изправено положение, докато при стандартния тест с бариева каша пациентът се намира в легнало положение и преглъща големи болуси бариева каша (157). При MBSS се прави оценка на анатомичните структури и физиологичните механизми, благодарение на които се осъществява гълтателният акт. Информацията, която се извлича от това изследване, е изключително важна за разграничаването на типа и тежестта на гълтателните нарушения (155).

По-късно Patricia Linden и Arthur Siebens използват нов подход при провеждането на изследването. Те използват храни и течности с различна консистенция и плътност, близки до тези, които пациентът обичайно консумира. По време на изследването са прилагани различни компенсаторни маньоври при приема на субстанциите спрямо индивидуалните особености на пациента. На база получените резултати се извеждат препоръки за диетата и последващото лечение на пациентите (158,159,159).

Тест, който бива определен като “златен стандарт” е онзи, с който се сравняват всички останали тестове. ВФС често е описвана именно като такъв тест. Въпреки това не може да се твърди, че това изследване е най-доброто за оценка на преглъщането при всички пациенти. В началото на XX-ти век Bonnie Martin-Harris разработва Modified Barium Swallow Impairment Profile (MBSImP) - първият стандартизиран тест с бариева каша. Целта на стандартизирането на теста е въвеждане на единна терминология и методика на изследването при пациенти с нарушено преглъщане (160).

Тъй като извършването на ВФС е свързано с експозиция на рентгенови лъчи, необходимо е спазването на протокол за безопасност. Това е от полза както на пациента, така и на медицинския специалист, извършващ изследването (17,161,162). За измерване на експозицията на рентгенови лъчи биват използвани следните мерни единици: sievert (Sv), rad (rad), gray (Gy). За измерване на ефекта от лъчението в отделните тъкани при човек стандартно се използва sievert (Sv). Лъчевото натоварване, което пациентът получава по-време на ВФС, е между 0,04 mSv и 1,00 mSv, което е значително по-високо от това при единична рентгенография на гръдна клетка - около 0,01 mSv. Въпреки това тази доза остава значително по-ниска от получената при провеждането на абдоминална КТ - 5 mSv. Редица фактори влияят на количеството радиация, на което е подложен пациентът. Такива са: характеристиките на използваното устройство (волтаж - kVp, милиампераж - mA), колимацията и филтрацията, продължителността на експозицията, големината на заснетото поле, разстоянията между източника на лъчи, пациента и детектора (17).

Съвременното оборудване за ВФС има редица допълнителни функции - автоматично настройване на ампеража, регулиране на броя изображения за секунда, колимация за конкретната зона и др. За чувствителността на изследването са от значение скоростта на регистрация (брой кадри, записани за една секунда - frame per second - FPS). При малко на брой FPS (според Belafsky et. Kuhn при по-малко от 30 FPS) значително се намалява вероятността за откриването на патологична находка. Всяко проведено изследване бива съхранено в дигитална форма. Така е възможен многократен оглед на получените изображения, без да е необходимо повтаряне на изследването и съответно увеличаване на лъчевото натоварване на пациента (17).

По време на изследването е необходимо спазването на методичен протокол (17). Качеството на генерираните изображения зависи и от дистанцията между фокуса на рентгеновите лъчи, обекта на изследването и приемника (163). Пациентите трябва да бъдат позиционирани, така



че зоната, която предстои да бъде заснета, да се намира в центъра на колимационното поле. С цел оптимално качеството на изображенията движенията на пациентите трябва да бъдат сведени до минимум. По време на изследването се поставят защитни оловни бариерни средства (с дебелина минимум 0,5 мм) за предпазване на високо чувствителните на лъчение тъкани (гонади, щитовидна жлеза). Ако е необходимо присъствието на скопист или член на семейството по време на изследването, на тях също се осигурява предпазно облекло (17).

Според вида на използвания скопичен апарат пациентите се позиционират на определено разстояние от емисионния източник и детектора. Belafsky et al. използват C-рамо (OEC Medical Systems mobile 9800 Radiographic/Fluoroscopic unit), като пациентът се позиционира възможно най-близо до детектора и на разстояние минимум 30 см, максимум 45 см от емисионния източник. За да се подобри контрастът на генерираните изображения и да се редуцира лъчевото натоварване, е необходимо затъмняване на помещението, в което се провежда изследването, и отстраняването на други обекти от равнината на разпространение на емисията (17).

За да се гарантира безопасността на изследването и да се редуцират до минимум негативните ефекти за пациента и скописта, е необходимо спазването на протокол за безопасност при работа с рентгенови лъчи (17).

При извършването на ВФС се генерират рентгенови изображения в реално време, докато пациентът преглъща КМ. Използват се водоразтворими и водонеразтворими контрастни вещества по преценка на изследващия. Стандартните проекции за заснемане са латерална и фронтална. При необходимост се извършат и техни вариации (напр. лява коса). При фронтална проекция се получава информация относно размера на НХФ, наличието на дивертикул, стеноза или друг дефект, който може да бъде пропуснат при латералната или коса проекции. Тази проекция представя оптимален изглед на НХФ за оценка на ефективността на преглъщането. Латералната и лява коса проекции позволяват идентифицирането на дефект в изпълването, екстралуменално разпределение на КМ и нарушения в мотилитета, които не биха могли да се идентифицират при фронталната проекция.

#### ***2.4.1. ВФС при ларингектомирани пациенти***

При тоталната ЛЕ настъпва значителна промяна в анатомията на шийната област. При извършването на ВФС НХФ се визуализира като обърнат конус, чиито лумен е покрит с гладка

мукоза. Подезичната кост в зависимост от използваната хирургична техника може да се визуализира или да липсва. Ларингеалните структури (епиглотис, валекули, ариепиглотични гънки, мускулатура) липсват (48). Нормалният диаметър на НХФ лумен варира от 1 до 2,5 см. Вследствие на оперативната интервенция предната НХФ стена е разположена под кожно-платизмалното ламбо на предната повърхност на шията, а задната - превертебрално. При анализ на изображенията НХФ трябва да бъде разположен по срединната линия (с отклонение не по-голямо от 0,5 см) на фронтална проекция (48,70). Вследствие на промените анатомични взаимоотношения и използваната хирургична техника в краниалния край на НХФ (към основата на езика) може да се наблюдава задържане на КМ - тази новообразувана гънка се нарича "псевдоепиглотис" (48). Според анализ на McConnell et al. наблюдаваните анатомични промени не винаги са асоциирани с дисфункция на фаринкса, затова всяко отклонение от очакваната следоперативна находка следва да бъде детайлно анализирано (164).

В табл. 2 са представени следоперативните усложнения при ЛЕ. ВФС е подходящ метод за изследване само на подчертаните усложнения.

В ранния постоперативен период пациентите се подлагат на ВФС с цел идентифициране на усложнения: слабост на неохипофарингеалната пластика (екстралуменално разпределение на КМ, фистулни ходове), или мотилитетни нарушения (дисфункция на фарингеалния констриктор или езика вследствие на проведеното лечение). Използва се водоразтворим контраст поради вероятност за екстралуменално разпределение на контрастната материя. Водоразтворимият контраст, за разлика от водонеразтворимия, не предизвиква реакция при попадане в околните тъкани (147). Според Swanson et al. е уместно използването на бариева каша, едва след като ликаж на КМ е отхвърлен с водоразтворим контраст (165). Бариевият сулфат добре очертава контура на лигавиците и е уместно използването му при анализ на мотилитетни нарушения и стриктури (147,165,166). Ако бъде идентифицирана недостатъчност на пластиката, пероралният прием на храна и течности се отлага и се прилага консервативно или оперативно лечение в зависимост от находката и локалния статус (27,49,144).

В късния следоперативен период ВФС се използва за идентифициране на усложнения - фистули, стенози, дивертикули, псевдодивертикули, мотилитетни нарушения и локално рецидивирание на малигниения процес. Честотата на постоперативните усложнения достига 40% (22).

Ранни	Нарушен дренаж
	Дехисценция на оперативната рана
	<u>Фарингокутанна фистула</u>
	Инфекция / абсцес
	<u>Дисфункция на фарингеалния констриктор</u>
	<u>Дисфункция на езика (парциална резекция, неподвижност, увреда на подезичния нерв)</u>
	<u>Назофарингеална регургитация</u>
	Хематом
	Медиастинит
	Увреда на ductus thoracicus или на каротиди след шийна дисекция
Късни	<u>Стеноза</u>
	<u>Дисфункция на фарингеалния констриктор</u>
	<u>Рецидив на туморния процес</u>
	Стеноза на трахеостома
	Рецидив на тумора в областта на трахеостомата
	Отпадане на ламбо или йеюнален графт
	<u>Назофарингеална регургитация</u>
	<u>Хипертрофия на фарингоезофагеалния сфинктер</u>
	Вторичен метакронен тумор
	Хипотиреоидизъм
	Хипопаратиреоидизъм
	<u>Абнормна вокализация</u>
	Болков синдром (персистираща или постоянна болка в областта на шията или ушите)

Таблица 2. Усложнения след тотална ЛЕ (ВФС би била информативна за оценка на подчертаните усложнения).

#### **2.4.2. ВФС при пациенти с гласови протези**

В годините след осъществяването на първите ларингектомии значителна част от пациентите (30%) не успяват да генерират езофагеален глас. Концепцията за гласова рехабилитация е фокусирана върху създаването на устройство, заменящо ларинкса като гласообразуващ орган. По-късно се прилага създаването на трахеоезофагеална фистула, през която въздухът от белия дроб се извежда към хипофаринкса при минимално съпротивление след закриване входа на трахеостомата. Тази комуникация трябва да бъде с малък размер, за да позволява прием на храна и течности през устата без риск от аспирация към трахеята и белия дроб (167). Редица изследователи разработват различни хирургични техники за създаването на трахеоезофагеална комуникация (167). През 1932 г. Guttman докладва за създаването на трахеоезофагеална фистула чрез игла, свързана с апарат за диатермия при над 30 пациенти, но честотата на аспирация и спонтанна обструкция на фистулите била висока (167,168). През 1958 г. Conly предлага създаването на комуникация между трахеята и езофага чрез използване на езофагеална мукоза. Въздушният поток е осигурен от специално конструирана канюла със странично рамо, но облитерация на шънта е настъпвала често (167-170). През 1960 г. Asai et al. предлагат триетапна процедура, приложима при пациенти без субглотично засягане от туморния процес. Авторите докладват добри резултати по време на фонация, но висок риск от аспирация, поради което пациентите трябва да притискат фистулния тракт по време на преглъщане (167,168). McGrail и Oldfield през 1971 г. модифицират техниката на Asai et al. като едноетапна процедура, използвайки делтопекторално ламбо за оформяне на фистулния ход (168). Едноетапни процедури са описани от Calcaterra и Jafek през 1971 г. и от Komorn през 1974 г. (171,172). Високата честотата на аспирация (на храна и течности), стеноза и обструкция са причината нито една от тях да не се наложи като стандартна хирургична техника (167,170). Разработват се и устройства - гласови протези, които се въвеждат във вече създадената трахеоезофагеална фистула (167).

Гласовите протези осигуряват еднопосочен поток на въздух от трахеята към хипофаринкса или езофага след закриване входа на трахеостомата. По своята същност устройството не е протеза, тъй като не генерира глас, а само осигурява поток на въздух. По структура протезите са цилиндрични, с два края (трахеален и езофагеален), като в езофагеалния край е разположена клапа. По същия механизъм се осъществява езофагеалната реч - използва се поток въздух, който преди това е преглътнат. Пълният обем на издишания от белия дроб въздух, използван за фонация от пациенти с гласови протези, позволява по-плавен, по-силен и по-продължителен

говор (максимална продължителност на фонация 15-35 сек). При осъществяването на езофагеална реч пациентът използва около 80 мл въздух за фонация, което е причина за по-кратката продължителност на фонация (максимална продължителност 10,5 сек) (167). Цитираните данни се потвърждават и от наши автори при анализ, проведен върху български пациенти (173).

Контраиндикации за приложение на гласова протеза са: липса на съгласие от страна на пациента, ментален или физически дефицит, който възпрепятства правилната употреба на устройството, обструктивни белодробни болести, при които не бива или не може да се достигне необходимото експираторно налягане за генериране на глас, и някои кардиоваскуларни състояния. Според някои автори ЛТ с обща огнищна доза (ООД) по-висока от 70 Gy също е контраиндикация за имплантация на протеза (167).

Извършването на ТЕП и имплантация на протеза може да се осъществи по време на ЛЕ (първична ТЕП) или по-късно (вторична ТЕП). За първи път през 1979 Singer и Blom предлагат извършването на вторична ТЕП с имплантация на еднопосочна клапна протеза като метод за гласова рехабилитация (26,144,174). След това през 1982 Maves и Lingeman описват ТЕП извършена по време на ЛЕ (първична ТЕП) (175). Процедурите за въвеждане на устройствата в трахеоезофагеалната фистула биват антероградни и ретроградни. При първите се използват спомагателни устройства за въвеждане на протезата в предно-задна посока през трахеостомата. При ретроградно (перорално) въвеждане се използва водач, който се въвежда през устната кухина до излизането му през трахеалния край на фистулата. Протезата е свързана с водача и чрез него се позиционира във фистулата. Тази процедура се прилага най-често, когато антероградно въвеждане не успее (167).

Brown et al. съобщават, че няма сигнификантна разлика в субективните и обективни качества на гласа на пациенти с първична и вторична ТЕП. Не се открива разлика в удовлетвореността на пациентите от продуцирания глас. Според авторите предимството на първичната в сравнение с вторичната ТЕП е избягването на повторна оперативна интервенция и по-ранна гласова рехабилитация в сравнение с вторичната ТЕП (27,176). Според Guttman et al. първичната ТЕП осигурява задоволителна гласова рехабилитация непосредствено след ЛЕ, но е асоциирана с по-къс "живот" на гласовата протеза (4,2 месеца) в сравнение с вторично имплантираната такава (9,06 месеца) (165,177). Трябва да се отбележи, че в проучване на Emerick et al. честотата на ФКФ след първична ТЕП с имплантация на протеза е 50% (10/20 пациенти), докато при пациентите с вторична ТЕП е 0% (178).

Развитието на усложнения (свързани с протезата или с трахеоезофагеалната фистула) налага отстраняване (временно или перманентно) на гласовата протеза или замяната ѝ с нова (179). Усложнения се наблюдават както при първична, така и при вторична ТЕП. Честотата им варира от 0% до 49%. Метаанализ на Chakravarty et al. усановява тенденция за по-висока честотата на усложненията при първичната имплантация на протезата, но тази разлика не е статистически значима (180).

Гласовите протези се подменят, ако е нарушена тяхната функция. Веднага след имплантация започва заселване на различни микроорганизми по повърхността на устройството. Те проникват в дълбочина и могат да нарушат интегритета на материала, от който е изработена протезата, и съответно да компрометират нейната функция. Ако при пациентите се наблюдава фебрилитет с неясен произход, гласовата протеза трябва да се замени дори при запазена функционалност с цел изключване на локален фокус на инфекция (167).

Според Scherl et al. по-лоша прогноза за гласова рехабилитация има при наличието на следните фактори: вторична ТЕП, ТЕП след проведена ЛТ и използване на ламба за реконструкция по време на ЛЕ (181). Незадоволителна гласова продукция, перипротезен ликаж, дилатация на трахеоезофагеалната фистула, формиране на грануляции и други усложнения настъпват вследствие на неправилно подбран размер (по-голям или по-малък) на имплантираната протеза (25,27).

Предимство на гласовата рехабилитация с протеза е, че пациентите могат да започнат да комуникират 10-14 дни след ЛЕ. Недостатък на ТЕП с гласова протеза е, че пациентите трябва да използват едната си ръка, за да obtурират трахеостомата. Този проблем се разрешава с използване на трахеостомни клапи, позволяващи фонация без необходимост от използване на едната ръка за запушване на трахеостомата. За част от пациентите грижите, които е необходимо да полагат за своите устройства, също се оказват пречка за прилагането на този вид рехабилитация. Друг симптом, налагащ комуникация чрез езофагеален глас, е чувството за чуждо тяло, което някои пациенти изпитват след имплантация на гласова протеза. Необходимо е пациентите с вече осъществена ТЕП да имат лесен достъп до специалист, който е квалифициран да осъществява периодичната подмяна на протезата и при необходимост да разрешава проблеми, свързани с фонацията или устройството (167).

Вторична ТЕП може да бъде извършена под локална или обща анестезия, а за да функционира оптимално, дължината на имплантираното устройство трябва да бъде правилно определена (182,183). При по-къса протеза езофагеалният край се obtурира, което води до

афония. При по-дълга протеза може да се наблюдава ликаж на храна и слюва към трахеята (182). Освен това при неправилно подбран размер протезата може да попадне в хранопровода или в трахеята (184). При първа имплантация за избора на гласова протеза се използва устройство за определяне на нейната дължина (voice prosthesis sizer). След въвеждането на устройството в трахеоезофагеалната фистула според скалата върху тялото му се определя необходимата дължината на протезата. Измерването без ендоскопска визуализация на вътрешния фланец на измервателния уред е асоциирано с по-голяма честота на грешка в измерването. Evangelista et al. съобщават, че 60% от измерванията без ендоскопски контрол са неточни. Поради това са въвели в практиката си ендоскопска визуализация при рутинната смяна на протезите за повишаване точността на измерванията (185).

Според Sidell et al. ТЕП под локална анестезия има следните предимства спрямо ТЕП под ОИА: възможност за вокализация веднага след процедурата, по-кратко време за извършване на интервенцията и по-бързо достигане на най-подходящия размер протеза. Последното вероятно се дължи на това, че след ТЕП под ОИА във фистулата се въвежда катетър, изчаква се 3 до 5 дни (а някога и по-дълго), докато “узрее” фистулният ход и намалее отокът от процедурата. През тези няколко дни катетърът се движи при преглъщане и при движение на главата и шията. Това води до триене и изразена възпалителна реакция в подлежащите тъкани. За да бъде осигурено пространство за очаквания оток на меките тъкани вследствие на процедурата Sidell et al. избират такава, чиято дължина е с 2 мм по-голяма от измерената (183).

Дебелината на трахеоезофагеалния септум не е константна величина - обичайно с течение на времето тя спонтанно намалява. Това налага промяна в размера на използваната гласова протеза. За да бъде успешна гласовата рехабилитация на пациентите, освен рутинната смяна на устройството е необходимо и периодично измерване на трахеоезофагеалния септум (186).

Независимо дали протезата се поставя под обща интубационна или под локална анестезия, при периодичната ѝ подмяна избраната дължина се променя с цел осигуряване функционалността на устройството и редуциране на риска от усложнения (182).

Друг недостатък на ТЕП е високата цена на консумативите и необходимостта от периодичната им подмяна (187). Това е и причината да се търси метод за определяне на приблизителния размер на протезата за всеки пациент индивидуално преди вторична имплантация. Smith et al. прилагат измерване дебелината на трахеоезофагеалната стена с ултразвук с цел избор на най-подходяща гласова протеза (16). До момента в литературата не е описан ВФС-асистиран избор на гласова протеза.

От извършения обзор става ясно, че ВФС е потенциално високо информативен диагностичен метод при оценка на пациенти след ларингектомия. В този контекст ВФС се провежда по-скоро инцидентно в отделни клинични центрове. В литературата не се открива единен протокол за провеждане на изследването след ЛЕ. Извършването на ВФС в ранния постоперативен период след ЛЕ може да подпомогне оценката на пластиката на НХФ особено за ранно идентифициране на развиваща се инсуфициенция, оптимизиране на лечебната стратегия и на болничния престой. В късния постоперативен период ларингектомираните болни често страдат от дисфагия. Появата ѝ може да е асоциирана с развитието на късни усложнения или рецидиви. ВФС има потенциална роля и за диагностичното уточняване и проследяването на пациентите в този период, която следва да бъде проучена по-детайлно. До настоящия момент в литературата няма описание на приложение на ВФС за подпомагане избора на гласова протеза.



### 3. Цел и задачи

Целта на проучването бе да се оценят възможностите и ролята на ВФС в ранния и късния постоперативен период, както и за проследяване на пациентите след ларингектомия (ЛЕ).

За постигане на горепосочената цел се формулираха следните задачи:

1. Да се разработи стандартизиран протокол за ВФС с контраст на горните отдели на храносмилателния тракт при пациенти, подложени на ЛЕ.
2. Да се оценят възможностите на ВФС за изследване състоянието на пластиката на неохипофаринкса (НХФ) в ранния постоперативен период.
3. Да се оцени ролята на ВФС за оптимизиране на терапевтичното поведение при ранни и късни инсуфициенции на пластиката на НХФ след ЛЕ.
4. Да се оцени ролята на ВФС при гласова рехабилитация на ларингектомирани пациенти с гласови протези.
5. Да се оцени ролята на ВФС при дисфагията и късните усложнения при ларингектомирани пациенти.

#### **4. Материали и методи**

Проучването бе одобрено от Комисия по Етика на Научните Изследвания (КЕНИ) на Медицински университет - Варна “Проф. Параскев Стоянов” гр. Варна с протокол №77/27.09.2018.

Получено бе официално разрешение за използване на медицинска документация на УМБАЛ “Св. Марина” Варна (Приложение стр. 140).

##### **4.1. Материал**

###### ***4.1.1. Материална база за реализиране на проучването***

- 1) Клиника по УНГ болести – УМБАЛ “Св. Марина”, Варна
- 2) Клиника по образна диагностика - УМБАЛ “Св. Марина”, Варна

Включени бяха пациенти, които отговарят на включващите критерии и нямат изключващи критерии. Всички участващи в проучването са били подложени на тотална ЛЕ по повод ларингеален карцином в напреднал стадий.

Проучването е с характеристиките на едноцентрово, ретроспективно, на база анализ на архивна медицинската документация и образни изследвания при пациенти, подложени на ЛЕ. Данните бяха събрани в хода на диагностичния и терапевтичен процес при хоспитализация или при амбулаторно проследяване на пациентите. Анализиранияте образни изследвания включваха ВФС, КТ, МРТ, ПЕТ-КТ и УЗД.

Поради ретроспективния характер на проучването (анализ на налична медицинска документация) не бе събирано допълнително информирано съгласие от пациентите за включване в протокола. Диагностичните и терапевтични процедури са извършени в съответствие с клиничните индикации и нужди и стандартните медицински практики. При обработката и анализа на първичната и вторичната медицинска документация бяха спазени етичните стандарти на съответното законодателство на Република България, институционалните препоръки и декларацията от Хелзинки (1975/2008) относно етичните принципи на медицинските изследвания при хора.

#### **4.1.2. Пациентска популация**

Анализираната популация включва пациенти с напреднал стадий на ларингеален карцином, по повод на който са били подложени на тотална ЛЕ. При всички пациенти е било проведено хирургично лечение със стандартизиран подход към интервенцията. Част от тях са били подложени на пред- или следоперативна конвенционална химио- и/или лъчетерапия. В част от случаите при пациентите е била имплантирана гласова протеза за гласова рехабилитация. Всички образни изследвания са провеждани в УМБАЛ “Св. Марина” – Варна, където пациентите бяха проследявани в ранния и/или късния постоперативен период. От всеки един от пациентите е получено стандартното за лечебното заведение информирано съгласие за провеждането на диагностични и терапевтични интервенции (вкл. ЛЕ, комплексно химио- и лъчелечение, гласово протезиране, провеждане на образни изследвания), както и наблюдение и проследяване.

В проучването бяха включени общо 98 пациенти (91 мъже, 7 жени, средна възраст  $61,9 \pm 8,1$  год., при които е била извършена тотална ЛЕ по повод ларингеален карцином. При 95 пациенти хирургичното лечение е извършено в клиниката по УНГ болести на УМБАЛ “Св. Марина” гр. Варна от един и същи първи оператор. Трима от пациентите са оперирани в други клиники в страната. При 81 пациенти е проведена следоперативна ВФС. При 15 пациенти не е извършена ВФС в следоперативния период. При 4 пациенти е извършена гълтателна проба с видим контраст (разтвор на метиленово синьо), като при двама от тях е проведена допълнително и ВФС. При 16 от болните след проведена ЛТ е проведена повторна ВФС. Всички образни изследвания са извършени в клиниката по образна диагностика на УМБАЛ “Св. Марина”, Варна.

#### **4.2. Методи**

Критерии за включване: 1) пълнолетни пациенти; 2) извършена тотална ЛЕ, проведена по повод ларингеален карцином.

Критерии за изключване: 1) непълна или липсваща информация за болничния престой и проведените изследвания; 2) пациенти, при които е била извършена ларингофарингектомия; 3) пациенти, при които архивните документи и изображения не позволяват точен анализ.

Всички включени болни са имали ларингеален карцином в напреднал стадий, третиран чрез тотална ЛЕ. При част от тях е проведена гласова рехабилитация, както и предоперативна и конвенционална химио- и/или лъчетерапия. Във всички случаи е проведено хирургично лечение със стандартизиран подход към интервенцията. Един и същ първи хирург е извършил ларингектомиите на пациентите, оперирани в УМБАЛ “Св. Марина” – Варна. Оперативното лечение е проведено в УМБАЛ “Света Марина” – Варна, като пациентите са проследявани и мониторираны проспективно за настъпване на усложнения.

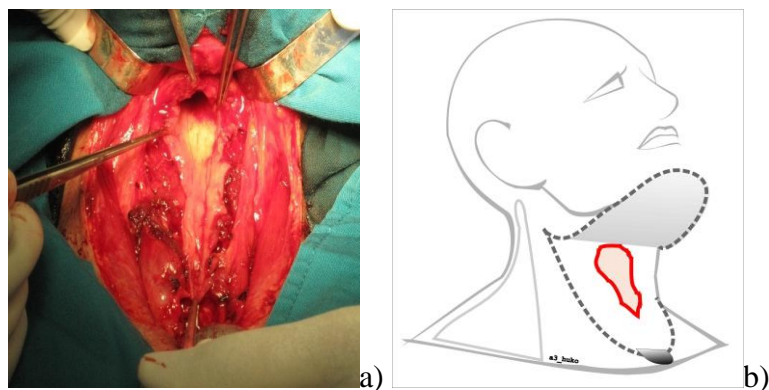
Ретроспективно събраната медицинска документация за всеки пациент бе организирана и индексирана в отделно медицинско досие, включващо: 1) Демографски данни (имена, ID номер, дата на раждане, възраст, пол); 2) Медицински данни (локализация и стадий на онкологичното заболяване, онкологична анамнеза, общо състояние, придружаващи заболявания); 3) Информация за проведеното хирургично лечение (дата на операция, хирургична техника, тип пластика, постоперативни усложнения); 4) Специфични методи на изследване (образни методи: ВФС, КТ, ПЕТ-КТ, УЗД) 5) Постоперативно лечение (химио- и/или лъчетерапия).

На база на медицинска документация бяха проучени показатели, свързани с хирургичното лечение, ранните и късни постоперативни усложнения при ларингектомираните пациенти. При болни, подложени на лечение с цел гласова рехабилитация чрез гласова протеза, бе проучена приложимостта на ВФС за предоперативна оценка на локалния статус и за избора на размер на гласовата протеза. Анализирана беше вероятността за развитие на стеноза в областта на НХФ при пациенти, подложени на постоперативна ЛТ.

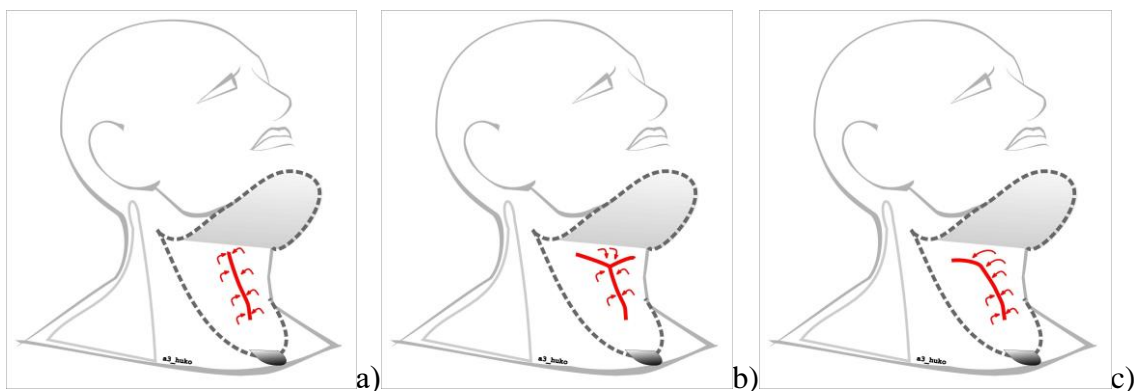
#### ***4.2.1. Стандартна хирургична техника за ларингектомия***

При всички пациенти, след въвеждането им в обща интубационна анестезия, е била извършена тотална ЛЕ. Етапите са включвали оформяне на престилковиден разрез и повдигане на кожно-платизмално ламбо, мобилизиране на подезична кост, при необходимост разсичане и обшиване на щитовидната жлеза, прекъсване на фарингеалните констриктори, прекъсване и каудално обшиване на трахеята, смяна на дихателния път и екстирпация на ларинкса. Въведена е била НГС с проследяване на преминаването ѝ през оформения дефект по предната стена на хипофаринкса. Следващата стъпка е била пластика за затваряне на дефекта (фиг. 1) и оформяне на НХФ. В зависимост от анатомичните особености на тъканите след екстирпацията

се е осъществявана линейна (I-образна), Y(T)-образна или атипична пластика (ZZ,TL,L) при която тъкани се прехвърлят през срединната линия (фиг. 2).



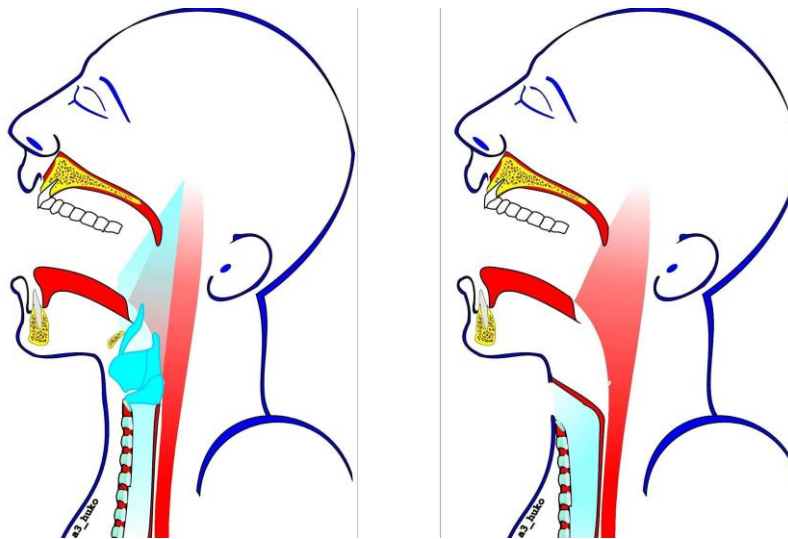
Фигура 1. Дефект на хипофаринкса след екстирпация на ларинкса: а) интраоперативна находка; б) схематично представяне. Илюстрации: проф. д-р Н. Сапунджиев



Фигура 2. Видове пластична реконструкция на хипофаринкс: а) линейна (I-образна) пластика б) Y(T)-образна с) атипична (ZZ,TL,L) пластика. Илюстрации: проф. д-р Н.Сапунджиев

Във всички случаи пластиката е на три етажа с бавно-резорбируеми плетени сутури 3/0 или 4/0 с инвертирани към лумена възли на първи етаж. Следващите етапи са оформяне на трахеостома, поставяне на дренажи, избор на подходящ размер трахеостомна канюла и поставяне на компресивна превръзка. Следва извеждане от анестезия и поставяне под интензивно наблюдение в ранния следоперативен период с прием на храна и течности единствено през НГС.

След отстраняване на ларинкса и затваряне на неохипофарингеалния дефект настъпва пълна сепарация на храносмилателния от дихателния тракт (фиг. 3).



Фигура 3. Храносмилателния (червено) и дихателния (синьо) тракт преди и след ЛЕ.  
Илюстрации: проф. д-р Н. Сапунджиев

В следоперативния период ежедневно се оценява локалният статус в областта на шията, извършван е тоалет на оперативната рана и смяна на трахеалната канюла. По преценка на лекуващия лекар и при непродуктивност на дренажите, последните са отстранявани (обичайно на 48-ми час). Първоначално приемът на храна и течности се осъществява през НГС до провеждането на ВФС или до преценка на лекуващия лекар за отстраняването ѝ. НГС не е премахвана при суспектни данни за развиващо се усложнение (от ВФС или от локалния статус). При лечението на развиващо се усложнение е предприеман консервативен подход - ежедневни компресивни превръзки, антибиотично лечение и ежедневна оценка на статуса на пациента. При необходимост е извършвано хирургично лечение на настъпилото усложнение. Съобразно общото състояние и локалния статус диагностично-лечебният процес при някои болни е включвал неколкократно ВФС както и КТ, ехография и други образни диагностични методи.

При добро зарастване на тъканите и липса на данни за усложнения НГС е отстранявана. В следващите дни пациентите постепенно са започвали прием на течности, течно-кашава диета и солидни храни.

#### 4.2.2. Видеофлуороскопия (ВФС)

При извършване на ВФС са спазени общоприетите методични протоколи за провеждане на изследването (17,143,155,160,188).

Всички образни изследвания са проведени в клиниката по образна диагностика на УМБАЛ “Св. Марина” АД гр. Варна. За изпълнението на ВФС е била използвана рентгенова система за графични и скопични изследвания “Clisis Access” Primax. ВФС са провеждани в безопасна стая от рентгенов лаборант, специалист по образна диагностика и УНГ-специалист от хирургичния екип. Използвана е методика с фокус върху анатомичните особености на НХФ след ЛЕ. Изображения са записани в цифров вид при 4 FPS, в DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) формат, което позволи подробен анализ по-късно. Така генерираните изображения се съхраняват и към момента в болничният архив (PACS - picture archiving and communication system) и са достъпни от всеки един компютър в болничната мрежа.

Изследването при всички пациенти е проведено по утвърден за лечебното заведение начин. В практиката ни се използват два вида контраст - водоразтворим и водонеразтворим. При вероятност за екстралуменално разпределение на контраста (в ранния постоперативен период след ЛЕ или при съмнение за развитие на усложнение) се използва водно разтворима йод базирана среда (Urografin 20 ml / Ultravist) разрежена с физиологичен разтвор в съотношение 1:1. Водонеразтворимата суспензия е бариев сулфат (ДЕКА-БАР 100 гр.). Последната не се използва при вероятност за екстралуменално разпределение, понеже би могла да предизвика изразена тъканна реакция.

Преди да започне изследването пациентът се позиционира по възможност в изправено положение в една от стандартните проекции (латерална (фиг. 4), фронтална (фиг. 5)) или техни вариации (лява коса (фиг. 6)) спрямо рентгеноскопския апарат. Дрехи, бижута и други материали, генериращи артефакти в изображенията, се отстраняват и съхраняват. Ако пациентът има нужда от асистент по време на изследването, на последния се предоставя защитно облекло (оловна престилка и яка). Допълнително стойката на пациента се адаптира така, че да няма припокриване на Region-of-interest (ROI) от раменете.

При необходимост се добавя рентгенпозитивен маркер с кръгла форма (напр. монета) с известен размер в областта на брадичката или по предната повърхност на шията (по срединната линия). Последният служи за калибриране на измервани обекти при компютърния анализ на изображенията.

Пациентът се позиционира възможно най-близо до детектора. Емисионният източник се разполага, така че лъчите да са насочени към изследваната зона. За да се подобри контрастът

на генерираните изображения и да се редуцира лъчевото натоварване, помещението е максимално затъмнено.

При латерална (профилна) проекция (фиг. 4) в областта на НХФ се отчитат наличието на ликаж, стриктури, обструкции, мотилитетни нарушения или забавено изпразване на устната кухина. Тъй като в тази позиция може да не бъдат отчетени наличието на изместване от срединната линия, стеноза или мрежа (pharyngeal web), се преминава към позициониране на пациента в проекция анфас.



*Фигура 4. Позиция на пациента за латерална проекция при ВФС.*

Границите на заснетото поле при фронталната проекция (фиг. 5) са стените на фаринкса латерално, назофаринкса краниално и цервикалния езофаг каудално. Пациентът е в изправено положение (гръбначен стълб перпендикулярен на пода) с брадичка успоредна на пода, така че мандибулата да не се проектира в областта на тилната кост. При тази проекция се получава информация относно размера на НХФ, наличието и размера на дивертикул, стеноза или друг дефект, който може да бъде пропуснат при латералната или коса проекции. В тази позиция се получава оптимален изглед на фаринкса, позволяващ оценка на моторната функция и ефективността на преглъщането.





Фигура 5. *Позиция на пациента за фронтална проекция при ВФС.*

Латералната и лява коса (фиг. 6) проекции позволяват идентифицирането на дефект в изпълването, екстралуменално разпределение на КМ и нарушения в мотилитета, които не биха могли да се идентифицират при другите проекции.



Фигура 6. *Позиция на пациента за коса проекция при ВФС.*

Използва се видео-режим на документация на изображенията с 4 FPS. В зависимост от получените изображения е възможно модифициране на позицията на пациента и настройките на апарата. След като се заснемат всички необходими проекции, изображенията се съхраняват и анализират впоследствие. По този начин се минимизира лъчевото натоварване на пациента.

#### 4.2.2.1. ВФС: подпомагаща образна методика за детекция на ранни и късни усложнения след ЛЕ

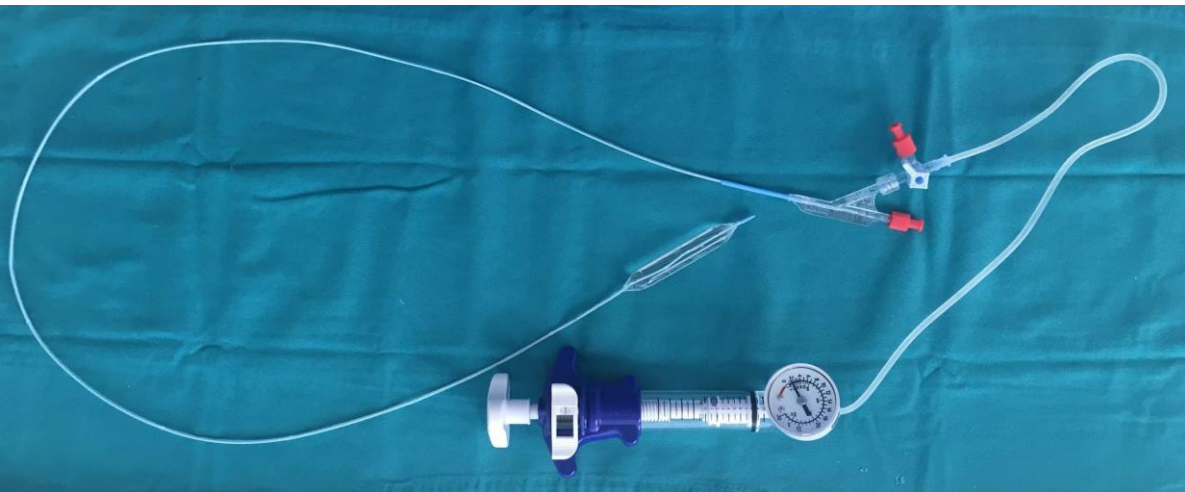
В анализа бяха включени пациенти, при които са били установени постоперативни усложнения и е била провеждана постоперативна ВФС. За целта на проучването се използваха архивни документи и дигитални изображения. Софтуерният анализ на изображенията се извърши с RadiAnt DICOM Viewer 20221.1. При един пациент със стеноза на НХФ е била извършена ВФС асистирана балонна дилатация (БД).

Балонна дилатация под ВФС контрол - процедура:

Подготовката е като за рутинна ВФС - пациентът не трябва да е приемал храна и течности. Осигуряват се лични предпазни средства. Заедно с пациента в залата за извършване на изследването е и специалистът, извършващ дилатацията. Прилага се локална анестезия с Lidocain spray в носните ходове и фаринкса. Въвежда се катетър за дилатация Cordis PTA Dilatation Catheter Maxi LD 416-1460L, свързан с инсуфлатор, предварително зареден с водоразтворим контраст (разреден с вода в съотношение 1:1) (фиг. 7).

*Фигура 7. Катетър за дилатация Cordis PTA Dilatation Catheter Maxi LD 416-1460L, свързан с инсуфлатор и манометър.*

Позицията на катетъра във фаринкса се верифицира видеофлуороскопски в латерална проекция. След правилно позициониране на балона в областта на най-тесният участък

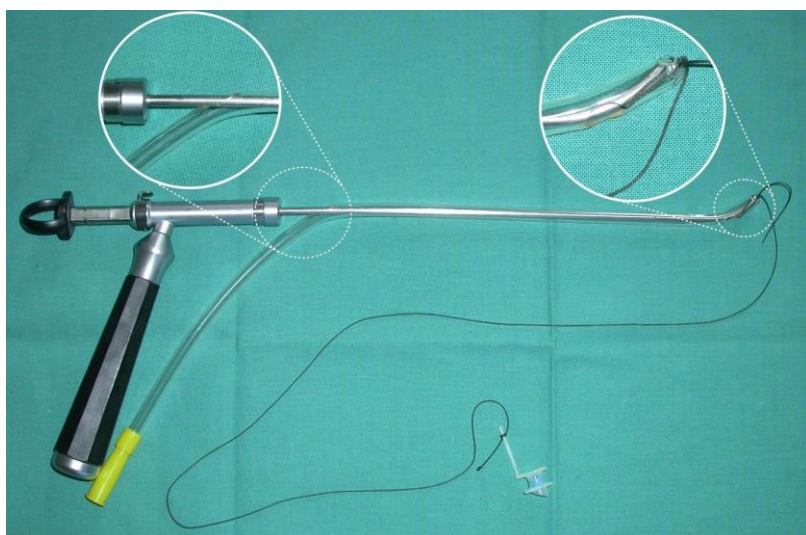


изследваният постепенно изпълва балона с контраст, мониторирайки налягането на манометъра. По време на изследването позицията на балона се коригира, така че да бъде

разположен в най-тесния участък. Инсуфлира се до постигане на налягане 2 atm. След приключване на дилатацията контрастната материя се изтегля от балона и катетърът се извежда от фаринкса.

#### 4.2.2.2. ВФС за предоперативна оценка и избор на гласова протеза при ларингектомирани пациенти

В популацията пациенти с ТЕП, обект на настоящото проучване, имплантация на гласова протеза е извършена чрез модифицираната техника на Lichtenberger-Brown (189). Процедурата е извършена под обща трансстомална интубационна анестезия с интермитентна апнея по аналогичен начин.



*Фигура 8. Подготвен ендо-екстраларингеален иглодържател (EENC) по Lichtenberger с нелатонов катетър и прикрепване на протезата (Изображението е публикувано в Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery).*

Периоперативно пациентите получават антибиотична профилактика с Gentamicin 80 mg i.v. След поставяне на пациента в позиция на Воусе (екстензия в областта на атланти-окципиталната става и флексия на врата към гърдите) трансорално се въвежда ендо-екстраларингеален иглодържател по Lichtenberger (EENC – endo-extralaryngeal needle carrier), обвит с нелатонов катетър (20 CH) (фиг. 8).

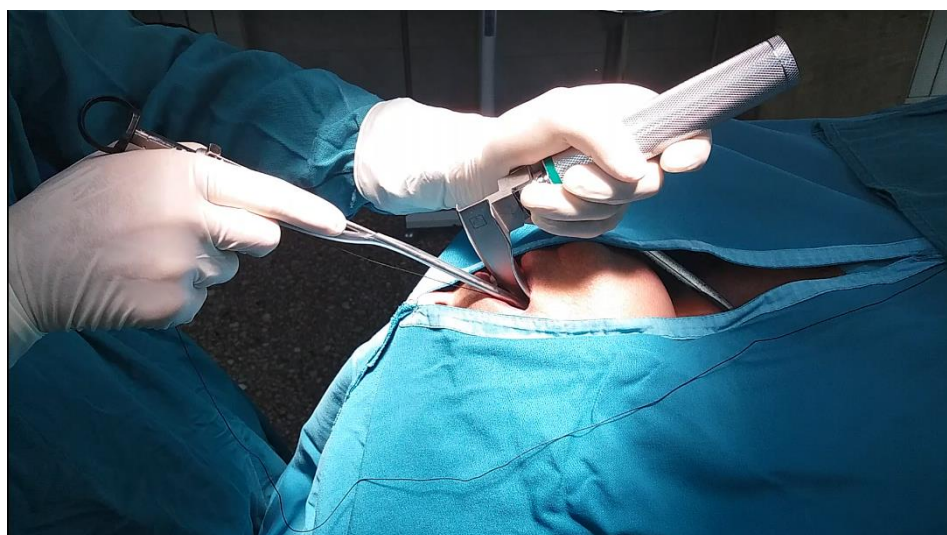
На върха на катетъра е прикрепен чрез прошиване нерезорбируем хирургичен конец за прикрепване на протезата. В тялото на катетъра е прорязан допълнителен страничен отвор, през който да се въведе в него основното тяло на инструмента, така, че върхът на катетъра да съвпадне с върха на EENC. Хирургичният конец се разполага по долната страна на катетъра, така върхът на катетъра и инструментът го предпазват от скапела. Езичето на гласовата

протеза се пришива към дисталния край на конеца.

Въвеждането на EENC се осъществява чрез ригиден ларингоскоп тип Kleinsasser (фиг. 9) или с интубационен ларингоскоп тип Macintosh (фиг. 10), които осигуряват визуализация до входа на хранопровода. От тази зона каудално инструментът се въвежда без директен визуален контрол.



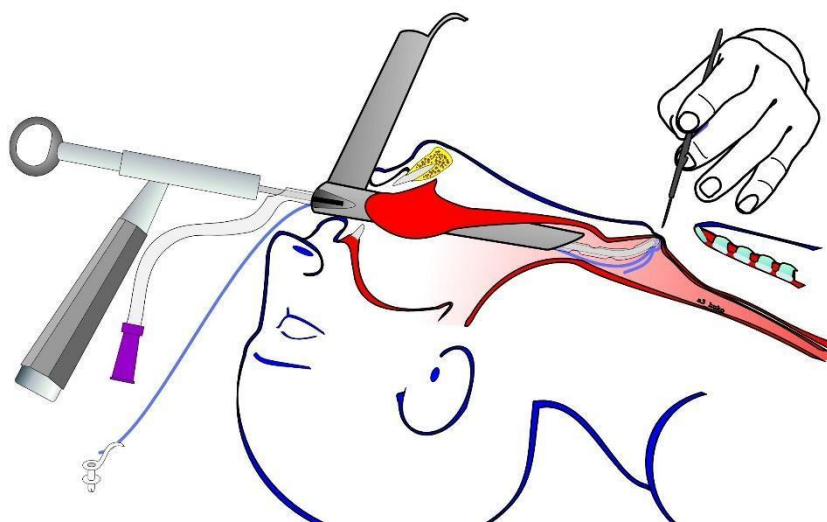
*Фигура 9. Модифицирана техниката на Lichtenberger-Brown за трахео-езофагеална фистулизация – достъп с директен ларингоскоп тип Kleinsasser. Изображението е публикувано в Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery (189).*



*Фигура 10. Модификация по техниките на Lichtenberger-Brown за трахео-езофагеална фистулизация – достъп с директен ларингоскоп тип Macintosh.*

При отстранен трахеален тубус и временна апнея мястото за пункция се палпира с пръст през трахеостомата. Така операторът оценява дебелината и състоянието на локалните тъкани и позицията на върха на инструмента. Чрез манипулиране на инструмента (EENC) се търси

отчетливо изпъкване на върха му по задната трахеална стена в зоната за ТЕП. Извършва се инцизия с дължина 3-4 мм, която в дълбочина трябва да достигне до мекия катетър, поставен на ЕЕНС (фиг. 11). През новосъздадения отвор се прокарва върхът на инструмента до извеждането на водещия конец. Последният се освобождава от катетъра и се е изтегля с инструмент през трахеостомата. ЕЕНС с нелатонвия катетър се отстраняват. Чрез тракция на водещия конец през трахеостомата гласовата протеза се изтегля ретроградно през устната кухина и фаринкса, докато се покаже през новосъздадения отвор. След това се позиционира правилно в него с помощта на щадящи пинсети.

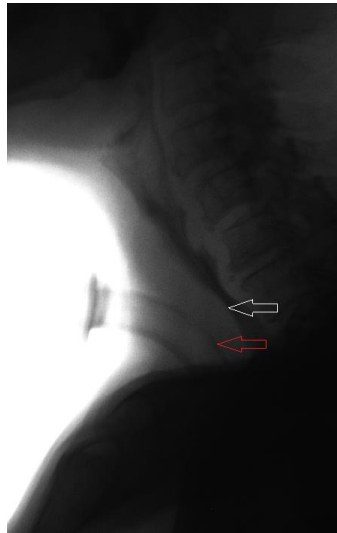


*Фигура 11. Оперативната постановка за ТЕП и протезиране при използване на ЕЕНС по Lichtenberger и директен ларингоскоп тип Kleinsasser. Изображението е публикувано в Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery (189).*

Преди да се премине към извършване на ТЕП и имплантация на гласова протеза, е необходимо да се оцени локалният статус на тъканите в областта между НХФ и трахеята (пункционната зона), както и да се определи приблизителният размер на гласовата протеза. Подходът “one-size-fits-all” при избора на протеза по принцип не е удачен, тъй като множество фактори влияят на дебелината на трахеоезофагеалната стена (конституционални особености, анатомични особености, телесна маса, ръст, използване на ламба за реконструкция при ЛЕ и др). Това по правило налага предоперативна оценка на дистанцията от трахеалния до неохипофарингеалния лумен.

Анализирани бяха архивни изображения на пациенти, подложени на ВФС преди извършването на ТЕП. Тъй като във всички случаи става въпрос за вторична ТЕП със значително времево

отстояние от ЛЕ и няма съмнение относно интегритета на неохипофарингеалната пластика, за контраст се използва стандартна суспензия на бариев сулфат. Изследването бе проведено, като пациентът бе позициониран за заснемане в латерална проекция. Използван бе видео-режим на документация на изображенията (4 изображения/секунда). От заснетите изображения са подбрани най-подходящите, показващи отчетливо трахеоезофагеалния септум, стомата и канюлата или рентгенопозитивния маркер (фиг. 12, фиг. 13).



Фигура 12. ВФС на пациент след ЛЕ. Бяла стрелка - НХФ изпълнен с КМ, ясно очертаваща лумена. Червена стрелка - трахеална канюла с известен диаметър, разположена в трахея.



Фигура 13. Рентгенопозитивен маркер с известен диаметър (монета) разположен по срединната линия на шията.

Следващата стъпка бе софтуерна обработка на изображението с RadiAnt DICOM Viewer 20221.1. Неколкократно е измерено разстоянието от задната стена на трахеята до езофагеалния лумен (пункционната зона). Тази дистанция е представена в пиксели. Изчислена е средна от получените стойности. Тъй като предварително е известен диаметърът на трахеалната канюлата или рентгенпозитивния маркер, от него и изведените от ВФС изследване пропорции е калкулирана дебелината на трахеоезофагеалния септум. Според получената стойност се избира гласова протеза с подходящ размер.

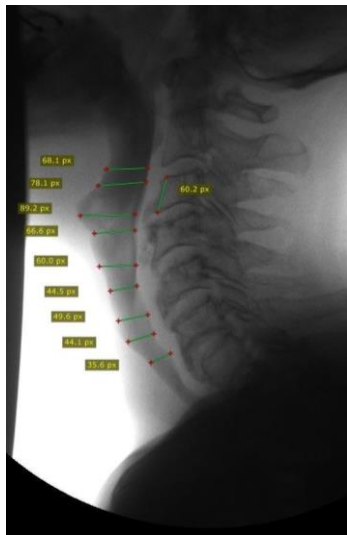
#### 4.2.2.3. ВФС преди и след лъчетерапия

За да се оценят промените, настъпващи в НХФ след ЛТ, бяха анализирани дигитални ВФС изображения на пациенти от ранния постоперативен период след ЛЕ и аналогични след проведена ЛТ. За целта бяха подбрани изображения в латерална проекция, при които НХФ е изпълнен с КМ, очертаваща ясно контура на стените (фиг. 14). За изпълнението на изследването бе използван водоразтворим контраст (Ultravist/Urografin), разреден с вода в съотношение 1:1.

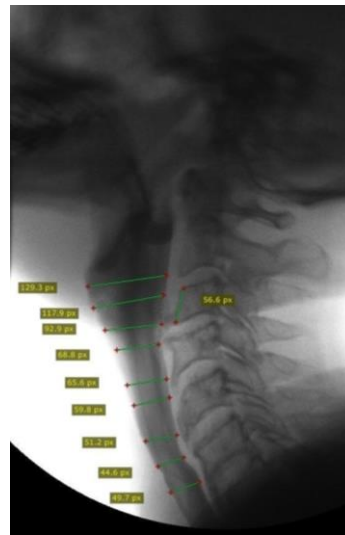


*Фигура 14. ВФС при ларингектомиран пациент, латерална проекция. НХФ изпълнен с КМ.*

В тази проекция бяха измерени размерите на НХФ на нивата на горния и долен ръб на телата на шийните прешлени (С2 до С6) и в сегмента с най-тесен лумен. Измерванията бяха калибрирани към височината на трети шиен прешлен (С3). Сравнени бяха размерите на НХФ на всички видими на изображенията нива, определена бе тяхната средна стойност и локализация на най-тесния им участък преди и след ЛТ (фиг. 15).



a



b

Фигура 15. ВФС при ларингектомиран пациент. Латерална проекция. a) непосредствено след ЛЕ; b) след проведена ЛТ.

#### 4.2.2.4. Статистически дизайн и анализ

Извършен бе дескриптивен анализ за определяне на статистически величини: честотни разпределения, средни стойности с приложимите показатели на разсейване, минимална и максимална стойност.

Чрез прилагане на тест за статистическа значимост - Student's T-test и отчитане на степента на свобода (Degrees of freedom - df), бяха анализирани две хипотези (влианието на типа пластика на НХФ върху развитието на ФКФ и влиянието на преоперативната лъчетерапия върху развитието на ФКФ в следоперативния период). Анализираните групи са съпоставими по възраст и основни клинични показатели. С  $H_0$  или нулева (основна, работна) хипотеза се означава тази хипотеза, която представлява интерес за нас, с  $H_1$  се означава алтернативната (конкурираща) хипотеза, която би трябвало да се приеме при отхвърляне на  $H_0$ . Определи се нивото на значимост  $\alpha$  на проверката за грешка и практическото му приложение, т.нар.  $p$ -стойност на критерия. Прие се, че резултатът е статистически значим в случаите на  $p \leq \alpha$  – тогава основната хипотеза  $H_0$  се отхвърля. При  $p > \alpha$  е налице статистически незначим резултат и се приема основната хипотеза  $H_0$  - липсват основателни статистически доводи за нейното отхвърляне. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, се избра  $p < 0,05$ .



## 5. Резултати

### 5.1. Популация

В анализа бяха включени общо 98 пациенти (91 мъже, 7 жени, средна възраст  $62 \pm 8,1$  год.), при които е била извършена ЛЕ по повод авансирал ларингеален карцином. Деветдесет и пет пациенти са били оперирани и проследявани в Клиника по УНГ-болести – УМБАЛ “Св. Марина”, Варна, останалите трима са били оперирани в други лечебни заведения в страната. Образните изследвания на всички пациенти са били извършени в клиниката по образна диагностика - УМБАЛ “Св. Марина”, Варна. Всички пациенти са получили необходимите разяснения и са предоставили информирано съгласие за провеждането на диагностични и терапевтични интервенции (вкл. ЛЕ, комплексно химио- и лъчелечение, гласово протезиране, провеждане на образни изследвания), както и за наблюдение и проследяване на състоянието им.

### 5.2. Възрастова и полова характеристика

В табл. 3 е представено разпределението на пациентите по пол в отделните възрастови групи.

Пол	Възраст	Брой пациенти (n)	Процент (%)
Жени и мъже	<50	8	8,2%
	50-75	77	78,6%
	>70	13	13,3%
Мъже	<50	7	7,7%
	50-70	72	79,1%
	>70	12	13,2%
Жени	<50	1	14,3%
	50-70	6	85,7%
	>70	0	0%

Таблица 3. Разпределение на пациентите с карцином на ларинкса по пол и възраст.

### 5.3. Стадиране

Разпределението на пациентите (n=97) според TNM-класификацията е представено в табл. 4. За пациента И.В. (опериран в друг клиничен център в страната) няма информация по отношение стадирането на туморния процес.

В Т3 стадий туморът е ограничен в ларинкса и компрометира движението на гласните връзки или инвазира посткрикоидния регион, параглотичното пространство, преепиглотичните тъкани или е довел до ерозия по ларингеалната повърхност на тироидният хрущял (190,191). В нашата кохорта 56 (57,7%) пациенти са били в Т3 стадий. В Т4 стадий туморът ангажира щитовидния хрущял или екстраларингеални тъкани (трахея, меки тъкани на шията, мускули на езика и шията, щитовидната жлеза, езофага) (Т4а), превертебралното пространство, каротидна артерия или медиастинални структури (Т4b) (190,191). При 41 (42,3%) от нашите пациенти туморния процес е бил стадиран като Т4.

TNM-стадиране	Брой пациенти (n)	%
<b>T</b>		
T3	56	57,7%
T4	41	42,3%
<b>N</b>		
Nx	2	2,1%
N0	73	75,3%
N1	7	7,2%
N2	14	14,4%
N3	1	1%
<b>M</b>		
Mx	6	6,2%
M0	88	90,7%
M1	3	3,1%

Таблица 4. Разпределение на пациентите според TNM-класификацията.

Според разпространението си в регионалните лимфни възли (ЛВ) туморите биват стадирани като: N0 - ЛВ не са засегнати; N1 - засегнат е единичен ЛВ с диаметър до 3 см, ипсилатерално на туморния процес; N2 - засегнат е единичен ЛВ с диаметър 3-6 см ипсилатерално на туморния процес или са засегнати повече от един ЛВ, чиито диаметър не надвишава 6 см ипсилатерално на туморния процес или е ангажиран поне един ЛВ с диаметър не по-голям от 6 см контралатерално на туморния процес; N3 - наблюдава се поне един ЛВ, чиито диаметър е по-голям от 6 см или процесът е преминал извън границите на вече метастатично променен ЛВ (190,191). Като Nx се класифицират пациенти, при които не е уточнено има ли метастатично засягане на ЛВ.

При липса на далечни метастази в тялото туморният процес се класифицира като M0, при наличието им - като M1, а при липса на информация - като Mx (190,191).

#### **5.4. Рискови фактори и коморбидности**

##### *Тютюнопушене*

От всички 98 пациенти двама (2%) са били непущачи, 62 (63,3%) са били пушачи. За останалите 34 (34,7%) няма информация по отношение експозиция на тютюнев дим.

##### *Етилизъм*

При 79 (80,6%) пациенти няма информация за консумация на алкохол. Деветнадесет (19,4%) са съобщили за редовна консумация. От тези деветнадесет, десет са били и пушачи.

##### *Експозиция на други вредности*

Седем (7,1%) пациенти са съобщили за експозиция на различни професионални вредности (заварчици, оксигенисти, работа в селско стопанство, в запрашена среда).

##### *Коморбидности*

Честотата на коморбидностите в разглежданата група е висока - 80 (81,6%) от пациентите са съобщили за наличието на други заболявания. При 14 (14,3%) пациенти в анамнезата има данни за заболявания на сърдечно-съдовата система, при 10 (10,2%) - за заболявания на дихателната система. Сърдечно-съдовите заболявания са включвали исхемична болест на сърцето, нестабилна ангина пекторис, ритъмни нарушения (аритмия, абсолютна аритмия при предсърдно мъждене), сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, хипертонична болест и

хипертонично сърце. Състоянията, засягащи дихателната система, са включвали: абсцидираща пневмония, белодробна тромбоемболия, хроничен емпием, хронична дихателна недостатъчност (в това число и постоперативна дихателна недостатъчност), ХОББ, бронхиектатична болест, карцином на трахея и бял дроб. Трима пациенти (3,1%) са страдали от ЗД. При четири (4,1%) са били налични анамнестични данни за мозъчно-съдови инциденти (при Т.Б. инцидентът е настъпил в млада възраст 28 год.). Тринадесет (13,3%) пациенти са имали други придружаващи заболявания: адренален аденом, вирусен хепатит, изгаряне на кожата, двустранен неврит на слуховия нерв, катаракта, посттравматична девиация на външен нос и септум, псориазис вулгарис, псориаична артроза, спондилоартроза, остеохондроза, коксартроза, стриктура на уретрата, тиреоидит на Ридъл, холелитиаза, чернодробна цироза, състояние след операция по повод дискова херния и състояние след тироидектомия по повод тиреоидит на Хашимото. В анамнезата на осем (8,2%) пациенти са били налични данни за онкологично заболяване (карциноми на трахея, простатна жлеза, пикочен мехур, долна устна, бял дроб, бъбрек и меланом на очен булбус). При двама пациенти (2%) е имало фамилна анамнеза за карцином на ларинкса при роднини от първа линия (брат и баща). Петдесет и три (54,1%) пациенти не са съобщили за придружаващи заболявания, като при 18 (18,4%) от тях няма анамнестични данни за експозиция на вредности (тютюнопушене, етилизъм, професионални вредности).

### **5.5. Продължителност на болничния престой**

Пациентите, при които постоперативният период е протекъл без развитие на ФКФ, са 88 (89,8%). Те са били дехоспитализирани средно на  $9,4 \pm 2,4$  постоперативен ден. Само при един пациент (1%) ФКФ се е затворила в рамките на болничния престой, а дехоспитализацията е била на 23-ти постоперативен ден. При четири пациенти (4,1%) ФКФ е персистирала при дехоспитализацията. При тях затваряне на фистулния ход е настъпило на  $37 \pm 15,2$  постоперативен ден. При един пациент (1%) в постоперативния период поради развитие на ранева инфекция е била извършена фарингектомия и е била изведена гастростома, а пациентът е бил дехоспитализиран на 36-ти постоперативен ден. При един пациент (1%) е настъпил летален изход на 19-ти постоперативен ден. За двама пациенти (2%) няма информация за продължителността на болничния престой.

Общата продължителност на болничния престой за пациенти без проведена ВФС ( $n=15$ ; 15,3%) е бил  $13,7 \pm 7,9$  дни. Пациентите с непатологична находка при ВФС ( $n=57$ ; 58,2%) са пролежали средно  $11,6 \pm 2,5$  дни. Само при 1 пациент с несуспектна за

ликаж ВФС в следствие се е развила ФКФ. Продължителността на болничния му престой е била 31 дни. Пациенти, при които се е наблюдавало екстралуменално разпределение на КМ при ВФС, но без данни за развила се ФКФ (n=17; 17,3%), болничният престой е бил  $13,8 \pm 4,3$  дни. Болничният престой на пациенти с патологична ВФС и развила се ФКФ (n=5; 5,1%) е бил  $20,6 \pm 11,2$  дни. Пациентите, които при гълтателна проба с метиленово синьо са нямали клинични данни за ФКФ, (n=4; 4,1%) са били дехоспитализирани след болничен престой от средно  $9,8 \pm 2,9$  дни.

## **5.6. Ларингектомия**

При 95 (96,9%) от пациентите е използвана стандартна хирургична техника при извършването на ЛЕ. Оперативните интервенции са проведени от един и същ специалист в клиниката по УНГ-болести към УМБАЛ “Св. Марина” гр. Варна. Останалите трима (3,1%) пациенти са оперирани в други клинични центрове в страната. За тях не бе налична подробна документация, която да описва конкретните особености на използваната хирургична техника. При четирима пациенти (4,1%) е била проведена предоперативна лъчетерапия по повод карцином на ларинкса.

При един (1%) пациент И.Р. на 69 г. след приключване на ЛЕ при извеждане от обща анестезия не се възстановява спонтанно дишане, наблюдава се хемипареза вдясно, пациентът е приведен в Клиника по анестезиология и интензивно лечение. След влошаване в общото състояние, консулт с невролог и проведен КТ, се установява наличието на стари съдови инциденти и нова исхемична зона в дясно паравентрикуларно. НГС не е отстранена поради влошения неврологичен статус. На 7-ми постоперативен ден настъпва *exitus letalis*.

При осем (8,2%) пациенти туморният процес е ангажирал и НХФ.

### **5.6.1. Пластична реконструкция на НХФ**

Видът пластика на НХФ е избран според наличните тъкани след екстирпацията на ларинкса.

При 31 (31,7%) от пациентите дефектът е затворен първично с линеарен тип пластика (тип-I). При 52 (53,1%) пластиката е с рostrално мукозно ламбо, запазено в областта на основата на езика (Y(T)-образна).

Вид пластика	Брой пациенти (n)
I-образна	31
Y/T-образна	52
Атипична (ZZ, TL, L)	6
С пекторално ламбо	1
Без данни за вида на пластиката	8

Таблица 5. Разпределение на пациентите според вида пластична реконструкция на НХФ.

Разликата между Т и Y е до голяма степен условна. И в двата случая става въпрос за пластика с две латерални ламба и едно вертикално от корена на езика, при което три ъгъла от тях се събират в една точка (трифуркация на сутурната линия). Когато мукозата от лингвалната основа е почти напречно срязана, говорим за Т-пластика, а когато от лингвално има запазено повече или по-малко триъгълно ламбо с дефиниран връх, говорим за Y-пластика. При нея има три сутурни линии, които се събират в една точка. Поради по-голяма липса на мукоза или поради значителна резекция при 6-ма (6,1%) пациенти е била направена атипична пластика на НХФ. Тук спадат пластики с асиметрични мукозни ламба, които се прехвърлят през срединна линия (L или обърнато L, ZZ, T-L). При един (1%) пациент поради недостатъчно количество остатъчна лигавица вследствие на екстензивна резекция е било невъзможно възстановяването на континитета на хипофаринкса, което налага използването на пекторално ламбо. При осем (8,2%) от пациентите не бе налична информация за вида на извършената реконструкция на НХФ.

### 5.6.2. ВФС за оценка на пластиката на НХФ

При 81 (82,7%) от пациентите е била проведена ВФС в постоперативния период. При 15 (15,3%) пациенти не е провеждана постоперативна ВФС. При 4 пациенти е била извършена гълтателна проба с метиленово синьо, като при двама от тях е била извършена и ВФС. В два случая (2%) не беше налична информация дали е било извършвано рентгеноскопично изследване в постоперативния период (оперирани са в други лечебни заведения).

В постоперативния период ВФС е провеждана средно на  $6,7 \pm 3,3$  дни след ЛЕ. Най-ранно проведената ВФС е на 3-ти постоперативен ден, а най-късно проведената - на 30-ти

постоперативен ден. При 17 пациенти изследването е било повторено на  $14,2 \pm 16,2$  постоперативен ден. В 7 случая ВФС е била проведена трети път на  $19,9 \pm 11,5$  постоперативен ден.

При пациенти с патологична находка при ВФС, но без клинично усложнение, са били проведени средно  $1,5 \pm 0,7$  скопични изследвания. При пациентите, развили клинично ФКФ, са проведени  $2,3 \pm 1,2$  ВФС изследвания.

Рентгенологично се наблюдава ликаж на КМ през неохипофарингеалната пластика в тъканите на шията при 22 (27,2%) от тях. При 5 (6,2%) от тези пациенти клинично се е проявила фистула. При останалите 17 постоперативният период е протекъл без усложнения. От пациентите, които не са били подложени на ВФС, само при един (7,1%) клинично се е развила ФКФ. При него в следоперативния период се е наложила фарингектомия с извеждане на гастростома.

Нормална ВФС находка е наблюдавана при 57 (70,4%) от пациентите. При нито един от тях не се е развила клинично ФКФ.

Общата честота на фистулизиране в изследваната група от 98 пациенти бе 6,1% (6-ма пациенти). При един от тях Д.Й. е извършена фаринголарингектомия и пластика с пекторално ламбо. В ранния постоперативен период се появили клинични данни за инсуфициенция на пластиката с последваща девитализация на ламбото поради тежка ранева инфекция. Настъпилите усложнения налагат прекъсване на НХФ и извеждане на фарингостома. При друг пациент Е.Д. на 3-ти постоперативен ден се наблюдава фистулизиране преди провеждане на ВФС. Пациентът е подложен на консервативно лечение, а ВФС, потвърждаваща наличието на фистулен ход, е проведена на 30-ти постоперативен ден. При останалите четири пациенти ВФС е провеждана в ранния постоперативен период. В два от случаите рентгенологичната находка е била нормална на 5-ти постоперативен ден, НГС е била премахната, фистулата се е проявила клинично на първи и трети ден след отстраняването на сондата. В другите два случая ВФС показва наличието на хипофарингеален дефект на 5-ти постоперативен ден, което наложи продължаване на приема на храна и течности през НГС. Фистулите се манифестираха съответно два и седем дни по-късно.

Само един от пациентите (16,7%) с клинично развила се фистула е от женски пол.

Пациентите с клинично развила ФКФ не са били подложени на ЛТ предоперативно. Двама пациенти (2%) са били подложени на ЛТ преди ЛЕ.

Вид пластика	Брой пациенти (n)	Фистула	%
I-образна	31	3	9,7
Y/T- образна	52	1	1,9
Атипична (ZZ, TL, L)	6	1	16,7
С пекторално ламбо	1	1	100
Без данни за вида на пластиката	8	0	0
Обща честота			6,1

Таблица 6. Разпределение на пациентите според вида пластика, извършена при реконструкцията на НХФ и честота на развилите се клинично фистули в съответните групи.

В таблица 6 е представено разпределението на пациентите с фистула според вида пластика на хипофаринкса. При пациентите, при които НХФ е бил реконструиран с линеен тип пластика, честотата на ФКФ е 9,7% (3 случая). В групата на пациенти с Y(T)-образна пластика при един пациент (1,9%) клинично се е развила ФКФ. При един пациент (16,7%) от шест с атипична неохипофарингеална реконструкция се е развила фистула. Случаят, при който е използвано пекторално ламбо, също е имал клинични данни за ФКФ в постоперативния период.

За да се установи дали видът пластика на НХФ (линейна и Y/T-образна) е фактор за развитието на ФКФ, се анализираха двете групи пациенти. Приложен бе тест за статистическа значимост (Student's T-test) и степента на свобода (df). Не се устаанови статистически значима разлика ( $t=1,37$ ;  $df=81$ ) в развитието на ФКФ при двата вида НХФ реконструкция.

При пациентите, при които е имало хипофарингеално засягане ( $n=8$ ) от първичния ларингеален карцином, фистула се е развила в два (28,6%) от седем случая. За един случай не бе налична информация как е протекъл постоперативният период и провеждано ли е рентгеноскопско изследване.

Лечението на фистулите бе консервативно - оставена е НГС, прилагани са системно антибиотици и локални компресивни превръзки. Извършените хирургични интервенции са насочени към евакуиране на хематом, дренаж, дебридман, но не и към директно затваряне на формирана фистула. Времето за затваряне на фистулите бе  $43,8 \pm 23,5$  дни след ЛЕ и  $36,6 \pm 24,4$  дни след развитието на фистула.



НГС е отстранявана средно на  $8,5\pm 7,1$  постоперативен ден. При четирима пациенти няма информация на кой ден е отстранена сондата. При един пациент И.Р. на 69 г. поради настъпване на мозъчно-съдов инцидент с неврологичен дефицит НГС не е отстранена, а в следствие е настъпил летален изход. При пациент Д.Й. 55 г. е настъпило постоперативно усложнение, което е наложило извършването на фарингектомия и извеждане на фарингостома. При пациентите, при които е проведена ВФС, НГС е била отстранена средно на  $8,9\pm 7,3$  ден след ЛЕ. Тези, при които е била проведена гълтателна проба с метиленово синьо, НГС е отстранена на  $7,5\pm 3,3$  постоперативен ден. В групата на пациентите без ВФС НГС е била премахната на  $5,9\pm 1,9$  постоперативен ден.

Пероралният прием на храна и течности е започнат на  $8,7\pm 1,2$  постоперативен ден. При пациентите с клинично проявена ФКФ хранването е започнало средно на  $40,7\pm 18,2$  постоперативен ден. В групата без клинични данни за фистулизиране пероралния прием е започнал средно на  $7,6\pm 3$  постоперативен ден. За шестима пациенти няма информация на кой ден е започнало хранването. При един пациент е била извършена фарингектомия с оформяне на фарингостома на шията и последваща гастростомия. При един не е било извършено хранване *per os* поради настъпване на тежко неврологично усложнение и последващ летален изход.

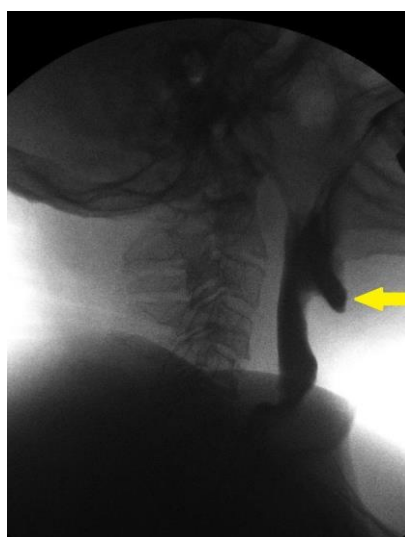
### **5.7. ВФС находки при ларингектомирани пациенти**

Видеофлуороскопски бяха идентифицирани следните усложнения: дивертикул, стеноза на НХФ, фистулен ход, завършващ в меките тъкани, ФКФ, парализа на подезичния нерв, други дефекти в изпълването. Клинично последните корелираха с локален рецидив, гранулом тип чуждо тяло около нерезорбируеми сутури, сером, госопибома.

В нашата кохорта пациенти при ВФС се наблюдаваха следните находки: псевдоепиглотис (фиг. 16), псевдодивертикул (фиг. 17), дивертикул (фиг. 18), стеноза (фиг. 19), екстралуменално разпределение на КМ, недостигащо кожната повърхност (фиг. 22), ФКФ (фиг. 23 и 24). ВФС е извършена в хода на диагностичния процес при пациенти с двустранна парализа на подезичния нерв (фиг. 25), рецидив на туморния процес и при гранулом “тип чуждо тяло”.



*Фигура 16. Псевдоепиглотис.*



*Фигура 17. Псевдодивертикул*

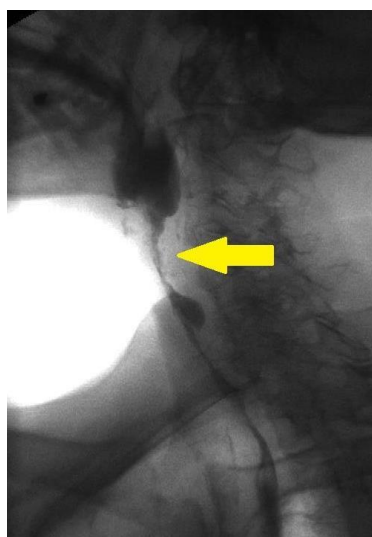
Псевдоепиглотис и псевдодивертикул са находки, които се наблюдаваха при някои от нашите пациенти, но не са били асоциирани с изразена клинична симптоматика и не са описани в медицинската документация. Честотата им в разгледаната популация можеше да бъде установена, след като изображенията се анализират специфично за тяхното наличие.

При четирима (4,1%) пациенти бе установено наличието на дивертикул в постоперативния период.



*Фигура 18. Дивертикул.*

При двама пациенти (2%) бе установено наличието на стеноза на НХФ. При единия поради локализацията на стеснения участък над зоната на ТЕП с имплантирана гласова протеза и невъзможна вокализация се извърши БД. При втория пациент е взета биопсия от стеснената зона поради суспекция за локален рецидив. След отхвърлянето на злокачествен процес на пациента са дадени инструкции за диетичния режим и не е провеждано лечение.

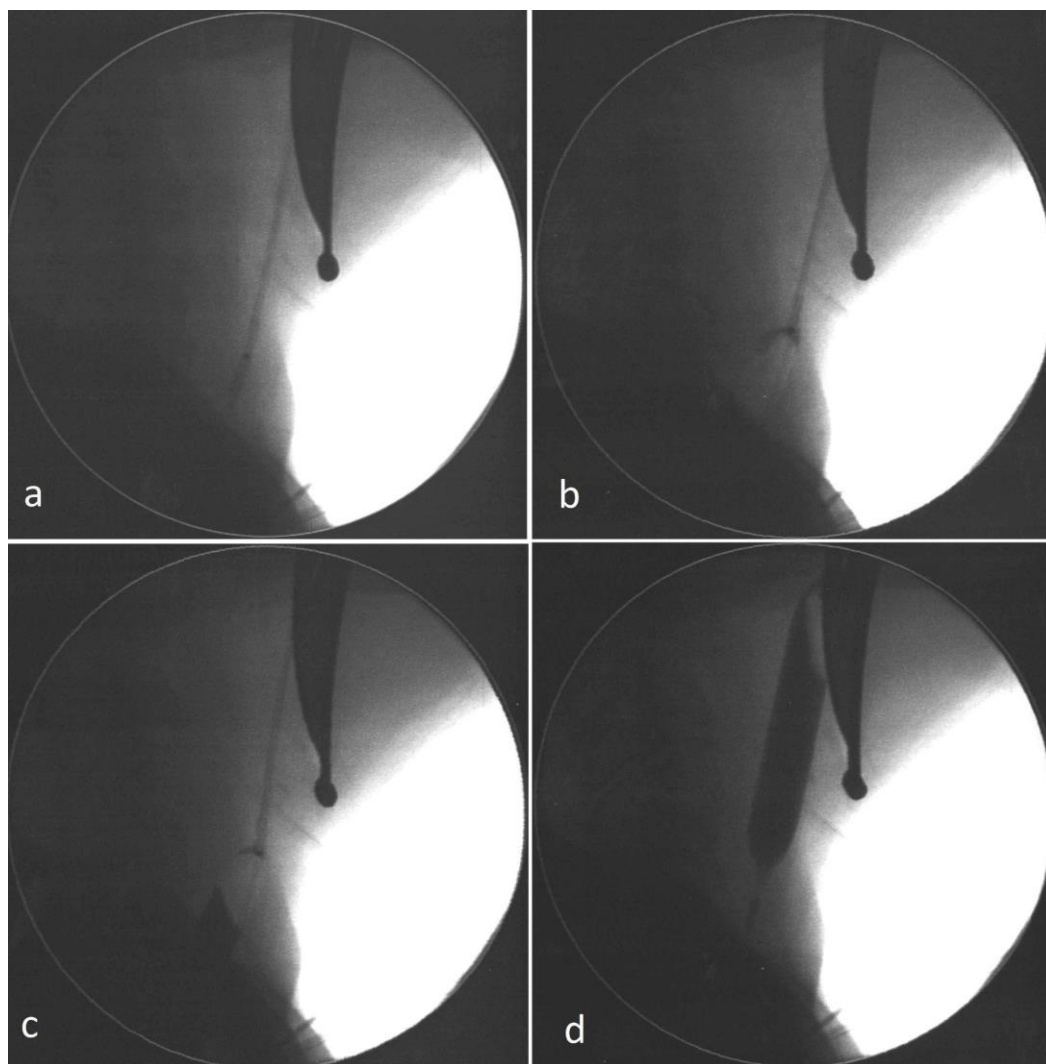


*Фигура 19. Стеноза*

#### *Балонна дилатация на стеноза под ВФС контрол*

Под ВФС контрол е извършена една БД на пациент със стеноза на НХФ - К.К. на 70г., ларингектомиран по повод карцином на ларинкса. В следоперативния период е проведена ЛТ (ООД 70 Gy) и ХТ. Проведият ПЕТ-КТ е без данни за резидуален малигнитет. Пациентът е подложен на ТЕП с имплантация на гласова протеза четири месеца след приключване на

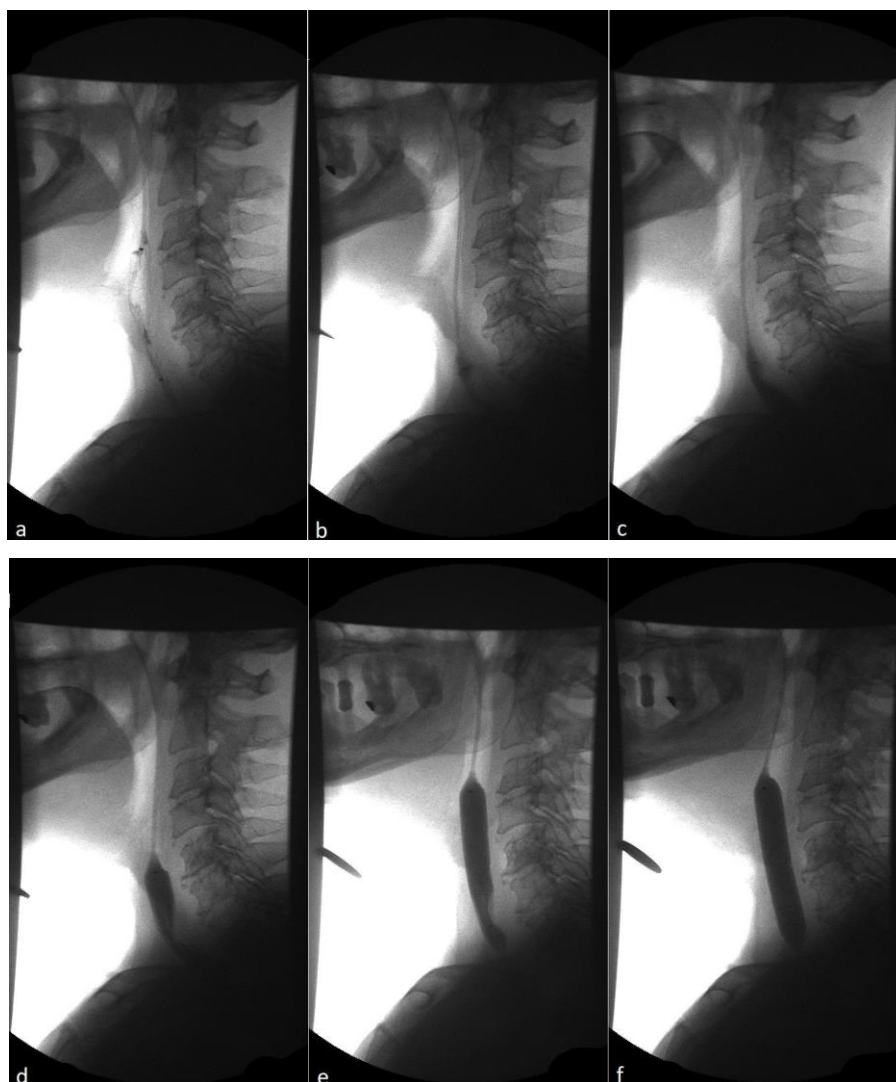
лъчелечението. В следоперативния период пациентът не е успял да генерира езофагеален глас. Под обща интубационна анестезия се установяват стеснени, лесно колабиращи езофагеални тъкани. След адаптиране на апарат GE OEC Fluorostar (С-рамо) в латерална проекция е проведена дилатация под рентгенов контрол с катетър Cordis PTA Dilatation Catheter Maxi LD 416-1460L 14 мм за една минута с налягане 1 atm, след това балонът е инсуфлиран до достигане на налягане 2 atm и се е задържал за още една минута (фиг. 20). След извеждане на катетъра от НХФ дилатираната зона е огледана с директен ларингоскоп. Визуализиран е вътрешният фланец на гласовата протеза в НХФ лумен, а околните тъкани са били с патологични промени вследствие на дилатацията.



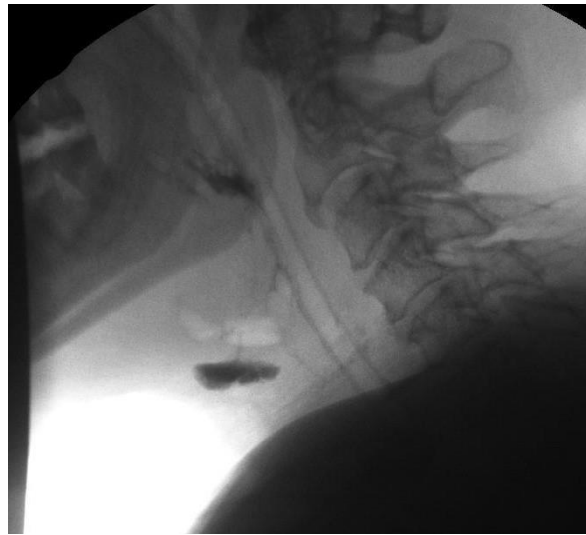
*Фигура 20. Балонна дилатация под рентгеноскопичен контрол.*

На следващия ден отново е извършена БД с катетър Cordis PTA Dilatation Catheter Maxi LD 416-1460L 14 мм, но под ВФС контрол (фиг. 21). Пациентът е бил в будно състояние, приложена е била локална анестезия с Lidocain spray. Катетърът е бил въведен във

фарингеалния лумен трансназално след ВФС верификация на позицията в областта на стенозата (фиг. 21 а), с помощта на инсуфлатора балонът е бил раздут с КМ до достигане на налягане от 1 atm. Това налягане е било поддържано за една минута, след това е било покачено до 2 atm отново за една минута. По време на инсталирането на контраста, позицията на балона показва склонност да се променя. Коригирана и поддържана е под ВФС-контрол, така че тензионните сили да действат в стенотичния участък (фиг. 21 b,c,d,e,f). След приключване на изследването на пациента са дадени разяснения по отношение на диетата и насоки за тренировка на речта. Пациентът постигна задоволителни резултати по отношение на фонация с гласова протеза след извършената процедура.



*Фигура 21. Дилатация на НХФ под ВФС контрол.*



*Фигура 22. Фистулен ход, завършващ в меките тъкани.*

При 22 (27,2%) от пациентите бяха налични ВФС данни за екстралуменално разпределение на КМ. При 5 (6,2%) от тях клинично се манифестира ФКФ.



*Фигура 23. Локален туморен рецидив и фарингокутанна фистула по предната повърхност на шията над трахеостомния отвор.*



*Фигура 24. ВФС на пациент с ФКФ - изтичане на КМ по предната повърхност на шията и около трахеостомата.*

При 1 пациент (1%) е била установена двустранна парализа на подезичния нерв (фиг. 25).



*Фигура 25. Пациент с двустранна парализа на n. hypoglossus. При ВФС се наблюдава задръжка на контрастната материя в устната кухина на фона на многократни неефективни опити за преглъщане.*

В два (2%) от разгледаните от нас случаи бе установено наличието на чуждо тяло след ЛЕ. Първият случай е на 49-годишен мъж, подложен на ЛЕ по повод карцином на ларинкс (Т3N0M0). Три седмици след ЛЕ е рехоспитализиран с оплаквания от болезнено подуване на шията в дясно и фебрилитет до 39°C. Клинично пред musculus sternocleidomastoideus dexter се установява оток и хиперемия на кожата, палпаторно-болезнено уплътнение без убедителни данни за флукуация. Извършена е ВФС, която отхвърля наличието на ФКФ. Проведени са консервативно лечение и дренаж на възпалителната кухина.

Микробиологичният анализ на дренирания секрет не изолира бактериален причинител. След клинично подобрене пациентът е дехоспитализиран с терапия за дома. След 7 дни поради прогресиращо разязвяване по десния ръб на трахеостомата и кървене в областта отново е хоспитализиран. Не са установени данни за шийна лимфаденопатия, но на десния ръб на стомата е установена значителна улцерация на прехода епител/кожа с белези на скорошно кървене, коагулуми, следи от накървяване и изтичане на гноевиден секрет към вътрешността на трахеята. Отново данните за флукуация в областта са неубедителни. Тъй като с ВФС е било отхвърлено наличието на фистулен ход, пациентът е бил подложен на КТ. На томографията в зоната на възпалителните промени се установява структура с въздушни мехурчета и фина ивицеста слабо хиперденсна периферия (с вид на чуждо тяло). За да се уточни естеството на находката, пациентът е подложен на оперативна експлорация. Интраоперативно са установени множество нерезорбируеми сутури и фрагмент от госипибома, които са отстранени.

Вторият случай е мъж на 61 годишна възраст, подложен на тотална ЛЕ по повод умерено диференциран спиноцелуларен карцином с необилно кератинообразуване (G2, T3N0M0) (59). Следоперативно е проведена ЛТ по метода volumetric arc therapy (VMAT) в областта на туморното ложе и шийните лимфни възли двустранно. Реализираната ООД е 60 Gy в 25 фракции. Дванадесет седмици (3 месеца) след последния курс ЛТ пациентът съобщава за появила се дисфагия, болки в гърлото и регургитация на храна. Резултатите от КТ и ендоскопско изследване са суспектни за локален рецидив. Извършена е биопсия, но хистопатологичният резултат е отхвърлил наличие на малигнен процес. Клиничната симптоматика се задълбочава. Поради суспекция за локален рецидив пациентът е насочен за ПЕТ-КТ (фиг. 26). Последната е показала фистулен ход с висока метаболитна активност, разположен пред НХФ, недостигащ до кожната повърхност.

При физикалния преглед след мануално притискане в зоната, суспектна за фистулен ход, не се дренира патологичен секрет. Противоречивите клинични и образни находки налагат повторно биопсично изследване. Предоперативно пациентът е бил подложен на ВФС и УЗД на шия. Видеофлуороскопски (фиг. 27) се е установило наличието на добавъчна сянка вентрално, суспектна за джоб. Находката от УЗД е била суспектна за гранулом или рецидив на туморния процес: хипоехогенна окръглена зона с размери 7,6 x 6,5 x 9,6 мм (медиолатерален, антеропостериорен и краниокаудален), без данни за течна или газова колекция в изследваната зона. При хирургична ревизия се установява наличието на нерезорбируеми хирургични сутури. Взети са материали за биопсия от суспектната зона. Хистологично са установени



реактивни промени и се отхвърля наличието на локален рецидив. ВФС е повторена в постоперативния период (фиг. 28) - находката от предходното изследване персистира.



*Фигура 26. ПЕТ-КТ.*



*Фигура 27. ВФС преди екстракцията на чуждото тяло (хирургични конци).*

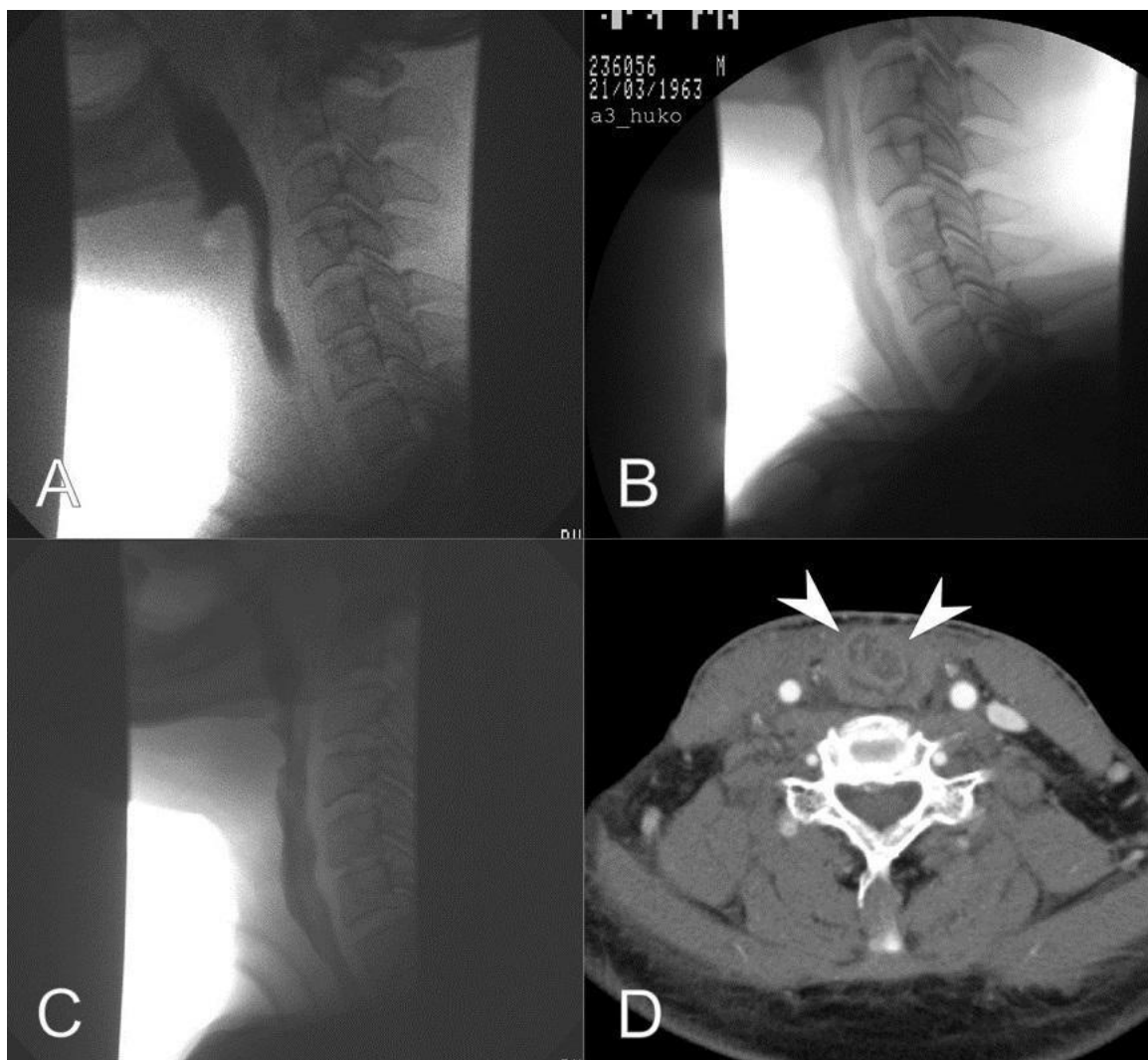


*Фигура 28. ВФС след екстракция на чуждото тяло (хирургични конци).*

Девет месеца след последната хирургична интервенция пациентът е подложен на КТ, чийто резултат е установил наличието на вероятно метастатичен лимфен възел и непроходимост на вътрешна югуларна вена. Поради съмнение за цервикално засягане е проведена ПЕТ-КТ, потвърждаваща метастатично засегнат лимфен възел вляво. Последвала е шийна дисекция, при която хистологично се установява наличието на метастази в лимфни възли II и IV ниво. Пациентът е подложен на ХТ и поддържаща терапия с Cetuximab. Четиринадесет месеца след шийната дисекция при клинични данни за локална прогресия на заболяването е проведена с образни изследвания е установена превертебрална прогресия вляво.

Наличие на сером е установено при един пациент (1%) - мъж на 49 г., ларингектомиран по повод Т3N1M0 карцином на ларинкса. На втори постоперативен ден след отстраняване на дренаж в дясната половина на кожно-платизмалното ламбо се установява гноевиден секрет и

възпалителен оток без флукуация. На 4-ти постоперативен ден е проведена ВФС (фиг. 29 А), на която не е регистрирана патологична находка. На същия ден е отстранена НГС. На 5-ти постоперативен ден се развиват симптоми, суспектни за ФКФ - по десния ръб на ламбото се появява изтичане на секрет. Отново е поставена НГС. На 15-ти и 22-ри постоперативни дни ВФС (фиг. 29 В и С) не показва екстралуменално разпределение на КМ.



Фигура 29. Пациент с патологичен дренаж от ръба на престилковидното ламбо: А) ВФС на 4-ти постоперативен ден; В) ВФС на 15-ти постоперативен ден; С) ВФС на 22-ри постоперативен ден; D) КТ с патологична находка (бели стелки).

Дренажът от суспектната фистула е оскъден - 2 мл/24 ч. Пациентът е дехоспитализиран с препоръка за сондово хранене в продължение на още 10 дни. След като видеофлуороскопски е установено, че дренажът от ламбото не е свързан с развитието на ФКФ, в хода на следоперативното проследяване пациентът е подложен на КТ (фиг. 29 D). На проекционното място на ларинкса се установява структура, окръглена по форма в аксиална проекция и

удължено-овална в коронарна и сагитална проекции. Структурата е с паренхимна плътност, с максимални аксиални размери 35/28 мм и краниокаудален размери 65-75 мм, с горен полюс на нивото на корена на езика и долен - на 10-15 мм над трахеостомата. Контурите са били нерезки, с нативна плътност по периферията до 50 Hounsfield units (HU), а централно - 13-20 HU. След контрастно усилване се е наблюдавало усилване на плътността по периферията до 65-75 HU. Срединно в нея са личали зони на усилване до 70 HU и хиподенсни участъци с постконтрастна плътност до 30 HU. За да се уточни дали се касае за туморна маса, абсцес, госипибома или друго, е проведена оперативна интервенция. Установило се е, че наблюдаваната структура е сером.

### 5.8. ВФС при пациенти преди и след ЛТ

Идентифицирани бяха шестнадесет ларингектомирани пациенти, които са били подложени на ВФС преди и след постоперативна ЛТ. При 5-ма пациенти дигиталните образи не бяха достатъчно прецизни и те бяха изключени от анализа.

Всички включени пациенти са мъже на средна възраст към момента на лечение  $60,5 \pm 7$  год., които са били подложени на ЛЕ по повод на авансирал ларингеален карцином със стандартна хирургична техника. Само при един пациент е имало хипофарингеално засягане от туморния процес (9,1%). Нито един от пациентите не е бил подложен на предоперативна ЛТ. Разпределението на стадияте по TNM-класификацията е представено в табл. 7. ВФС е извършена средно  $4,4 \pm 7$  месеца след ЛТ (най-рано - 1 месец след ЛТ; най-късно - 24,5 месеца след ЛТ). При трима от пациентите рентгенологично и клинично е имало данни за слабост на неохипофарингеалната пластика и развитие на ФКФ (27,3%).

TNM-класификация		брой (n)	%
T	T3	5	45,5
	T4	6	54,5
N	N0	8	72,7
	N1	1	9,1
	N2c	2	18,2

Таблица 7. Разпределение на пациентите, подложени на ВФС преди и след ЛТ според TNM-класификация за стадиране на тумори.

Средната обща доза, която са получили пациентите по време на ЛТ, е била 59,3 Gy. При

двама (18,2%) болни е била проведена и съпътстваща ХТ.

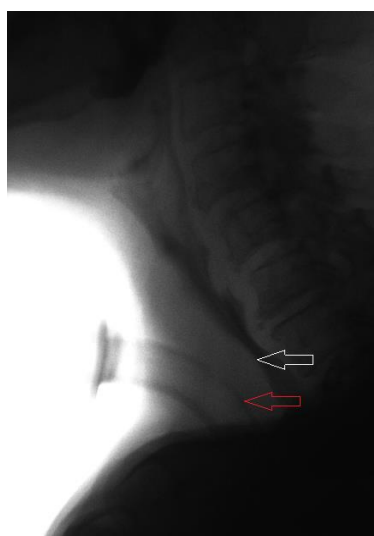
При всички пациенти са били налице промени в размера на НХФ след ЛТ. При 7 (63,6%) пациенти се е наблюдавало редуциране на НХФ размер средно с 12,6%, докато при други 4 (36,4%) този размер е бил увеличен средно с 18,6%. При 1 (9,1%) пациент увеличение в НХФ размер се е наблюдавало на всички нива средно с 20,5%. При 1 (9,1%) пациент се е установило редуцирането на НХФ на всички нива с 40,5% (табл. 8).

	Стенозиране	n (%)	Дилатиране	n (%)
Промяна в размера на всички измерени НХФ нива	40,5%	1 (9,1%)	20,5%	1 (9,1%)
Нееднопосочна промяна (среден НХФ размер)	12,6%	7 (63,6%)	18,6%	4 (36,4%)

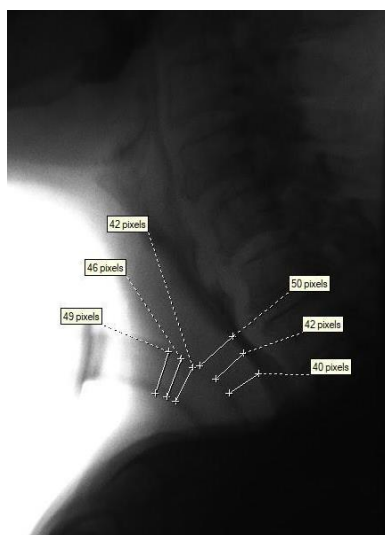
Таблица 8. Промени в размера на НХФ след ЛТ.

### 5.9. ВФС при пациенти, подложени на гласова рехабилитация с гласови протези

Селектирани бяха изображения, при които НХФ е изпълнен с КМ, а контурите на задна трахеална стена и на трахеостомната канюла бяха ясно разграничими (фиг. 30).

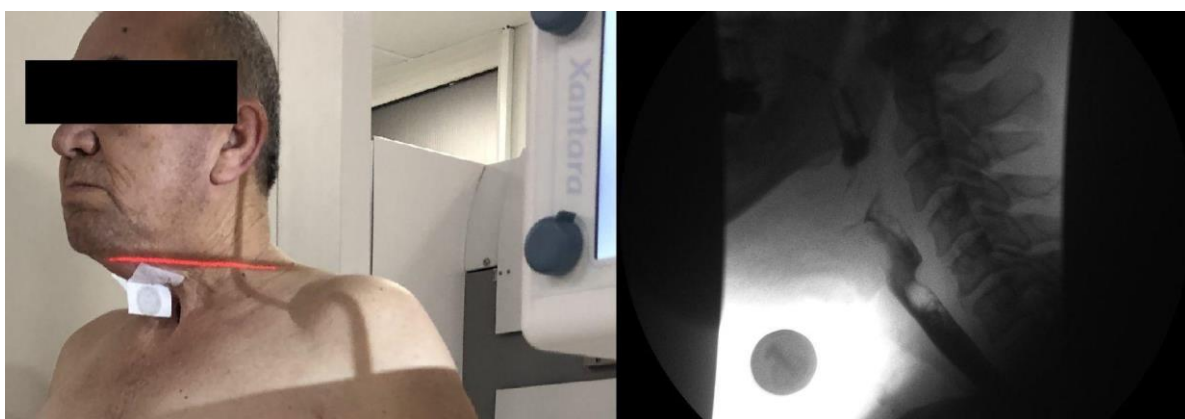


Фигура 30. Бяла стрелка - НХФ изпълнен с КМ Червена стрелка - трахеална канюла №9, разположена в трахея.



*Фигура 31. Измервания на дистанцията от задна трахеална стена до предната стена на НХФ и на диаметъра на трахеалната канюла (в пиксели).*

На всяко изображение се измери неколкостранно дистанцията от повърхността на задна трахеална стена до предна граница на неохипофарингеалния лумен (пункционната зона) и диаметърът на трахеалната канюла или на поставения по срединна линия на шията рентгенпозитивен маркер (фиг. 31, фиг. 32).

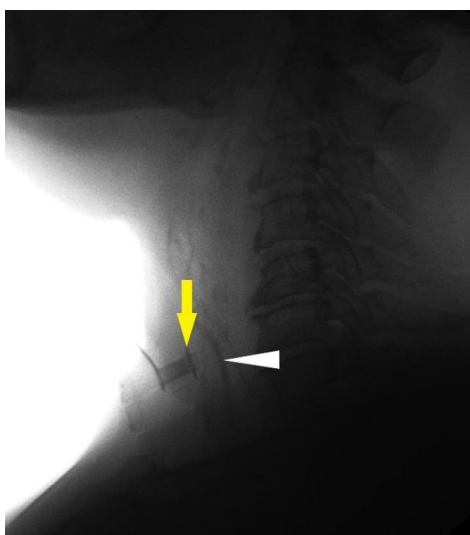


*Фигура 32. Позициониране на пациента в латерална проекция с рентгенпозитивен диск (монета), разположен по срединната линия на шията.*

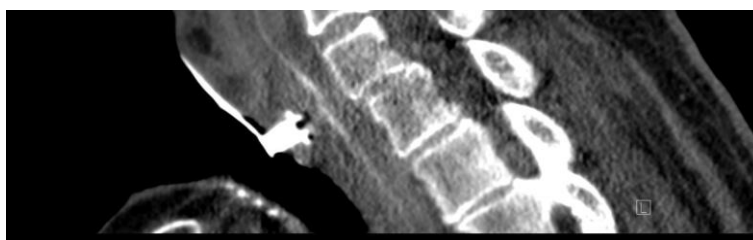
Софтуерът RadiAnt DICOM Viewer 5.0.1. генерира измерената дистанцията в пиксели (фиг. 31). Изведе се средна стойност от направените измервания на дистанцията от трахеалния до фарингеалния лумен. Тъй като предварително бе известен диаметърът на трахеалната канюлата/рентгенпозитивния маркер, от него и изведените от ВФС пропорции бе калкулирана реалната дебелина на трахеоезофагеалния септум.

Така извършеното съпоставяне на дистанцията от задна трахеална стена до неохипофарингеалния лумен към диаметъра на трахеалната канюла или рентгенопозитивния маркер позволи изчисляване на необходимата дължина на гласовата протеза без артефакт от интраоперативния оток.

Поради съмнение за неуспешна имплантация и данни за непроходимост на гласова протеза е била проведена ВФС за уточняване на локализацията на устройството. При един от пациентите протезата е била имплантирана по модифицираната техника на Lichtenberger-Brown. В първия постоперативен ден се е установила непроходимост на устройството - при опити за фонация или инсуфлиране въздухът не е преминавал към НХФ. При ВФС се е установило неблагоприятно позициониране на интраезофагеалния фланец на протезата (фиг. 33 жълта стрелка) вентрално в меките тъкани напред от контрастирания лумен на фаринкса (фиг. 33 бяла стрелка). Впоследствие находката е била потвърдена чрез КТ (фиг. 34).



Фигура 33. ВФС, при която езофагеалният фланец (жълта стрелка) не достига очертания от контраста лумен на НХФ (бяла стрелка).



Фигура 34. Протеза с неправилно разположение на интраезофагеалния фланец в трахеоезофагеалния септум - на разстояние от контрастирания лумен на НХФ.

На следващия ден неправилно разположената протеза е била отстранена и репонирана чрез модифицираната техника Lichtenberger-Brown. В този случай е била осъществена директна визуализация на мястото на ТЕП чрез фиброезофагоскоп за верифициране положението на устройството.



## 6. Дискусия

Ларингеалният карцином засяга по-често мъже в напреднала възраст. Съотношението мъже/жени е приблизително 5:1. Средната възраст при поставяне на диагнозата варира от 60 до 65 години в различни източници (192–194). Според данни на Националния раков регистър за 2017 г. най-често пациентите са диагностицирани с карцином на ларинкса между 60 и 64 годишна възраст, а съотношението мъже/жени е 11,5:1 (28). Съотношението в нашата кохорта пациенти е 13:1 (91 мъже, 7 жени), а средната възраст при поставяне на диагнозата е 62 години. Тези стойности съответстват на средните за България и подчертават разликата с посочените по-горе по публикации, базирани на онкологични бази данни от САЩ, Франция и Полша. Причините за различното разпределение у нас най-вероятно включват различно отношение към тютюнопушенето между двата пола в период преди около 40 години (когато социалните фактори са били доста различни), различен тип тютюневи изделия (естествени и модифицирани в различна степен в зависимост от типичните за тези региони индустриални процеси на обработка на тютюневите изделия) и вероятно по-различна експозиция на HPV в областта на горните дихателни пътища.

Карциномът на ларинкса е мултифакторно заболяване. За развитието му имат значение начинът на живот на индивида (диетичните навици, консумация на алкохол, употреба на тютюневи изделия), експозицията на канцерогенни фактори от околната среда (азбест, дървесен прах, бои, горивни изпарения и др.), индивидуални особености и др. (7,10). Основен рисков фактор е тютюнопушенето, близо 90% от пациентите имат анамнестични данни за тютюнопушене (4,11,192,193). В тютюневия дим се съдържат над 30 доказани карциногена (полициклични ароматни въглеводороди, нитрозамини и др.) (4). Тъй като алкохолът е висококалоричен и, приеман във високи дози, потиска апетита, а чернодробната увреда влияе на метаболизма на веществата, хроничната му употреба води до малнутриция, дефицити на витамини и минерали, благоприятстващи карциногенезата (4,30). Ежедневната консумация на алкохол увеличава не толкова риска за развитие на карцином на ларинкса, колкото риска за карцинома на устната кухина, на фаринкса, на хранопровода, на черния дроб и на гърдата. Пациенти, консумиращи 50 гр. и повече етилов алкохол дневно, имат значително по-висок риск за развитие на тумори в сравнение с неконсумиращите (8). Повишава се рискът за развитие на горепосочените тумори при пациенти, експонирани на двата рискови фактора, тъй като те имат синергичен ефект. Това се дължи на факта, че разтворимостта на карциногените е по-висока в алкохол в сравнение със сливата (4,30). Преустановяването на тютюнопушенето намалява риска за карцином на ларинкса, но е почти невъзможно да го сведе

до нивото на популацията от непушачи (4). В анализираната от нас популация (n=98) за 34 пациенти няма информация дали са били пушачи или не. От останалите 64 пациенти, 62 (96,9%) са тютюнопушачи и 2-ма (3,1%) са непушачи. При 55 пациенти има данни за експозицията на тютюнев дим - тя е средно 41,4 кутия години (най-малка експозиция 15 кутия-години, най-голяма 75 кутия-години). Деветнадесет пациенти (19,4%) са били тютюнопушачи и са консумирали ежедневно алкохол.

Ролята на HPV в карциногенезата на ларингеалния карцином все още се дискутира. Субтипове 6 и 11 са нискорискови щамове и по-често са асоциирани с преканцерозни лезии, докато субтиповете 16 и 18 се асоциират с малигноми. Важно е да се отбележи, че наличието на HPV не предизвиква злокачествена трансформация, необходимо е наличието на друг отключващ фактор. Такива са тютюнопушенето, фолатен дефицит, имunosупресия и др. (195). В подкрепа на твърдението, че HPV има онкогенен потенциал, са фактите, че честотата на орофарингеалните карциноми се е повишила при пациенти в млада възраст в развитите страни (192,193). HPV - статусът на нашите пациенти не е изследван.

Лечението на авансиралите ларингеални карциноми включва тотална ЛЕ с или без шийна дисекция, в комбинация с предоперативна и постоперативна химио- и лъчетерапия (196,197). Успехът на лечението на пациентите с ларингеален карцином зависи от стадия на заболяването към момента на поставянето на диагнозата. При тумори в ранен стадий (T1, T2) лечението има вероятност за успех 80% до 90%, докато при пациенти в IV-ти стадий намалява до 40% (198). Тоталната ЛЕ е основен избор при лечение на напредналите ларингеални тумори, при които органосъхраняващите протоколи са неприложими (при инвазия на тироидния хрущял, екстраларингеално разпространение, коморбидности) (199). Тази хирургична интервенция осигурява елиминиране на туморния процес, но води до значителна промяна в начина на живот на пациентите - невъзможност за генериране на ларингеален глас, наличие на постоянна трахеостома (200). В изследваната от нас популация 56 (57,7%) пациенти са класифицирани като T3, а 41 (42,3%) като T4.

Както при всяка хирургична интервенция, така и при ЛЕ в следоперативния период има вероятност от развитие на редица усложнения. Освен клиничното наблюдение, за идентифицирането им се използват различни диагностични процедури. Към последните спадат: ВФС, ехография, КТ, и др. ВФС е неинвазивно, високо информативно и лесно изпълнимо изследване, позволяващо идентифицирането на редица състояния в ранния и късен постоперативен период след ЛЕ.

Проследяването на пациентите след вече проведено лечение е необходимо, за да се оцени отговорът (ранен и късен) към провежданите терапии и процедури. Редовното и прецизно проследяване позволява ранна детекция на рецидив на туморния процес, на развитието на друг злокачествен тумор, както и на настъпването на ранни и късни постоперативни усложнения. Поради травмиращия характер на ЛЕ и последващата липса на ларингеален говор е необходимо пациентите да имат достъп до постоперативна рехабилитация (гълтателна и гласова) и до специалисти в тези направления, които да могат да бъдат и обучителни за пациентите и да отговарят на възникналите в хода на рехабилитацията въпроси. Освен това е необходимо пациентите да бъдат обучени как да разпознават състоянията, при които трябва незабавно да потърсят лекарска помощ.

Една от целите на терапевтичните стратегии при ларингектомирани пациенти е запазване на възможността за хранене per os. Типовете гълтателната рехабилитация биват разделени в три основни групи: рехабилитация с цел превенция, компенсаторна и терапевтична (58). Превантивната рехабилитация все още не е широко проучена, но според Cavalot et al. води до скъсяване на възстановителния период (201). За да бъде оптимален ефектът от този вид рехабилитация, е необходимо започването ѝ преди ЛТ. Компенсаторната рехабилитация включва промени в позицията на главата при хранене и промени в консистенцията, температурата и вкуса на приеманата храна. Терапевтичната гълтателна рехабилитация има за цел да увеличи обема и/или силата на специфични мускулни групи, участващи в преглъщането (58). В България все още няма практика за провеждане на гълтателна и гласова рехабилитация при ларингектомирани пациенти.

Способността на пациента да разпознава алармиращите симптоми за рецидив на ларингеалния карцином е ключов фактор за поставяне на ранната диагноза и предприемане на лечение (202). При появата им пациентът следва незабавно да търси лекарска помощ, а не да се изчаква до следващия рутинен преглед за проследяване, понеже процесът може бързо да авансира.

Развитието на втори туморен процес при пациентите, лекувани за карцином на ларинкса, е често явление. Най-често това биват тумори на дихателната система, които епидемиологично също са асоциирани с тютюнопушенето. След като при даден пациент вече има данни за втори туморен процес, вероятността за развитието на трети и четвърти нараства значително. Именно поради увеличаващия се риск за развитието на други неопластични процеси е необходимо активното насърчаване на пациентите да преустановят консумацията на алкохол и

тютюнопушенето (9,203). В 8 (8,2%) от анализираниите от нас случаи има анамнестични данни за друг малигнен процес. Три (3,1%) от тях засягат дихателната система.

## **6.1. Протокол за провеждане на ВФС при ларингектомирани пациенти**

### **6.1.1. Подготовка за ВФС**

За да бъде максимално обективно разчитането на получените резултати от ВФС, рентгенологът трябва да получи информация от хирурга за обема на извършената ЛЕ (отстранени структури, извършени реконструкции и др.) (48). Искането за изпълнение на изследването трябва да бъде ясно мотивирано, да описва състоянието и оплакванията (ако има такива) на пациента. Тази информация е необходима, за да бъде изследването извършено и интерпретирано целенасочено прецизно.

Индикациите за провеждане на ВФС при ларингектомирани пациенти са:

- Оценка на НХФ пластика в постоперативния период
- Проследяване на вече диагностицирано усложнение (фистула, дивертикул, стеноза) след ЛЕ
- Оценка на НХФ преди ТЕП
- Измерване дебелината на трахеоезофагеалния септум за определяне размер на гласова протеза преди ТЕП
- Проблемна вокализация
- Орофарингеална дисфагия
- Неврологични състояния, засягащи преглъщането
- Миопатии със засягане на фаринкса и езофага
- Тумори на език, фаринкс, ретрофарингеален регион
- Проследяване на структурите (устна кухина, фаринкс, ретрофарингеално пространство) след проведено лечение (хирургично, лъчелечение или химиотерапия)
- Проследяване на вече диагностицирана орофарингеална дисфункция
- Проследяване след претърпяна травма и/или коматозно състояние

Преди извършването на изследването е за предпочитане пациентът да не е консумирал храна и течности. По този начин се осигурява добър контраст при получаване на изображенията (48). Доброто качество на изображенията, носещо максимална информация за лекаря, е необходима основа за поставяне на правилна диагноза (163).

### **6.1.2. Провеждане на ВФС**

Извършването на ВФС е съобразено с историята на пациента, проведената хирургична интервенция, способността на пациента да съдейства по време на процедурата и според първоначалните данни от ВФС (ако е провеждана). Според това дали се търсят ранни или късни усложнения, специалистът извършващ скопията, може да модифицира техниката на изпълнение на изследването (48).

В ранния постоперативен период се препоръчва първоначалното използване на водоразтворим контраст поради риск от екстралуменално разпределение в тъканите на шията или към медиастинума. След като се установи, че няма значителен ликаж в меките тъкани, е допустимо използването на суспензия от бариева каша като контраст (48). При разгледаните от нас пациенти в ранния постоперативен период след ЛЕ е използван водноразтворим контраст йод базирана среда (Urografin 20ml/Ultravist), разреден с вода в съотношение 1:1. Недостатъкът, свързан с използването на водоразтворим контраст, е бързото преминаване на болуса и пълното му отмиване. По този начин времевият прозорец за наблюдение е крайно кратък и изисква много опит от страна на изследващия при конвенционална скопия. Това до голяма степен се компенсира чрез дигиталната видеодокументация. Бариевата каша е по-вискозна, полепва по мукозата и дава естествено двуфазен образ - първо при преминаване на самия болус и след това от полепналия остатъчен контраст по стените.

Бързото отмиване на водоразтворимите контрасти може да има и частично положителен аспект - подчертават се дефектите, понеже в тях става задържане на контраста и така те се подчертават в най-ранната фаза след преминаване на основния болус.

Ако пациентът може да стои прав без усилие, изследването се извършва в изправена позиция, ако изпитва затруднения, може да се използва стол. Ако това не е възможно, пациентът може да се постави в седнало положение на борда на скопичния апарат. Ако техническите характеристики на скопичния апарат позволяват, пациентът може да бъде изследван и докато се намира в инвалидна количка (48). За да се подобри контрастът на изображенията и да се

минимизира лъчевото натоварване, помещението, в което се извършва изследването трябва да бъде затъмнено (17). Изследванията на анализирани от нас пациентите са провеждани в зала, обособена за ВФС, с контрол на постъпващата естествена и изкуствена светлина.

При позициониране на пациента в латерална проекция трябва да се визуализират цялата устна кухина от устните до цервикалните прешлени и от мекото небце до фарингоезофагеалния сегмент. Изследването започва в момента, в който болусът започне да преминава през устните, а не след като вече пациентът е задържал веществото в устната кухина. Записът приключва, след като преглъщането е приключило с цел да се установи какво се случва със задържания във фаринкса контраст. В тази проекция се наблюдават затварянето на устните, движението на езика, задържането на контраст до *isthmus faucium*, началото на фарингеалната фаза на преглъщането, повдигането на мекото небце, формирането на възглавничката на Passavant и движението на фарингеалния констриктор. След това пациентът се позиционира във фронтална проекция. При нея се отчита латерализация при движението на езика и при съкращението на фарингеалния констриктор (48). В нашата практика използването на типичната коса проекция за изследване на ранните фази на преглъщането не се наложи. При нея получавахме неблагоприятно засенчване на ROI от рамото. Освен това самата постоперативна ситуация предполага слабост на пластиките на неохипофаринкса напред. Точно в този контекст чисто латералната проекция, която ние използваме рутинно, показва много добра чувствителност. Не трябва да забравяме и че стандартната коса проекция е насочена към изследване на гълтането при нормални анатомични съотношения - пациенти без тежки постхирургични промени в анатомията на органите на дишането и гълтането, каквито представляват нашите пациенти след ЛЕ.

Провеждането на ВФС в двете стандартни проекции (латерална и коса) при ларингектомирани пациенти позволява оценка на глътателния акт, визуализация и анализ на анатомичните структури (17,86,135,145,147,149). В нашата практика позиционираме пациента в латерална проекция, тъй като тази позиция най-добре позволява детекция на ликаж на КМ в рисковата зона - НХФ пластика. Само при част от пациентите суперпонирането на рамото припокрива ROI (областта на трахеостомата) (фиг. 35). За да се подобри образа, се налага пациентите да отведат раменете силно назад, но не при всеки тази промяна в позата е достатъчна. Тази позиция не е физиологична за преглъщане и анализът на процеса в динамика би бил компрометиран.



*Фигура 35. Рамото припокрива зоната на неохипофаринкса и трахеостомата.*

За целите на нашия анализ чистата профилна проекция е по-релевантна за проучване на поставените клинични въпроси. При позиционирането на пациента в коса проекция има различно отстояние на лявата и дясна половина на шията от детектора, което води до изкривяване на образа. Измервания, направени в тази позиция, не биха били съпоставими с направените в латерална и/или предно-задна проекции. В нашата практика за измерване на структури в латерална проекция използваме рентгенпозитивен маркер (монета) с известен размер, разположен в същата равнина като ROI.

Когато в латерална проекция установим данни, суспектни за дефект (фистула, дивертикул) в областта на НХФ пластика, позиционираме пациента във фронтална проекция, за да се определи в каква посока латерализира дефекта. Ако при профилната проекция няма данни за ликаж, не се заснемат други проекции с цел редуциране на лъчевото натоварване.

Провежданите ВФС изследвания при нашите пациенти са преминали при спазване на протокола за работа с йонизиращи лъчения. Заснетите изображения са с честота 4 FPS (максималната за използваното от нас устройство). За да се повиши информативността на ВФС, записът на изображенията трябва да започва от момента на преминаване на контраста през устните до попадането му в стомаха, а честотата на генерираните изображения за секунда да бъде над 30 FPS (155). По този начин би бил възможен по-задълбочен анализ не само на анатомичните, но и на физиологичните промени, настъпили при пациентите след ЛЕ (времето за транзит на болуса, патологичните мотилитетни движения на език, фаринкс, хранопровод и др.). Прилагания от нас протокол, при който изображенията са генерирани при 4 FPS, е

ефективен за детекцията на фистулни ходове и дивертикули. Контрастът, задържан в тези структури, е достатъчен за диагностицирането им.

## **6.2. ВФС в ранния и късен следоперативен период**

ВФС е изследване, позволяващо оценка на оралната и фарингеалната фази на преглъщане (143,204–207). Основно изследването се прилага за функционална оценка, но освен това могат да се наблюдават и структурни промени, които да са причина за дисфагични оплаквания (208). За да се подобри качеството на живот и нутритивният статус на пациентите с дисфагия, е необходимо ранното и откриване, анализ на подлежащата патология и провеждане на подходящо лечение (209).

При ларингектомирани пациенти дисфагичните оплаквания зависят от локализацията на тумора, от обема на хирургичната интервенция (отстранените структури), извършената реконструкция на НХФ и проведената лъче- и/или ХТ. Честотата на докладваната дисфагия достига до 72% (58,63,119,141,152,210,211). За да бъде реална докладваната честота, тежестта и влиянието на дисфагията върху качеството на живот на пациентите, е необходимо провеждането на проспективни проучвания, тъй като пациентите не винаги съобщават за този симптом (56,212). Дисфагията е алармиращ симптом за рецидив на малигниения процес, поради което е необходимо насочено разпитване на пациентите за наличието ѝ. Пациентите трябва да бъдат насърчавани и подпомагани да говорят за симптомите си, за да е възможна ранна детекция на рецидивен туморен процес.

В ранния постоперативен период наличието на дисфагия се асоциира с травмата на тъканите след ЛЕ (164). Кога пациентът ще премине към нормална диета зависи от много фактори: наличието на постоперативни усложнения, възстановителните способности на индивида, възможностите за проследяване, опита на хирурга, техниката на пластика на НХФ и др.

В късния следоперативен период дисфагията се дължи на рецидив на туморния процес, формиране на скарификационна тъкан, доброкачествена стеноза, парализа на лингвалните нерви или функционални нарушения на фаринкса и фарингезофагеалния сегмент. Тези функционални нарушения трудно се диагностицират само ендоскопски, поради което е необходимо насочено разпитване на пациента за симптоматичната им проява - дисфагия. За оценка на процеса на преглъщане в динамика се провежда ВФС. Това позволява идентифициране не само на структурни, но и на мотилитетни нарушения (210). Обзор,



извършен от Terlingen et al. установява, че основните причина за орофарингеална дисфагия при ларингектомирани пациенти са: псевдодивертикул, трахеоезофагеална фистула, крикофарингеален спазъм, стеснение на фарингоезофагеалния сегмент и рецидив на туморния процес (61). При всички тези причини ВФС изследване би било информативно в хода на диагностичния процес. В нашата кохорта пациенти наблюдавахме всички тези промени. При двама (2%) е установена стеноза на фарингоезофагеалния сегмент.

Причината за дисфагия при една трета от пациентите е доброкачествена стеноза на НХФ и езофага (70,213). Химио- и ЛТ имат ключова роля за развитието на дисфагия при пациенти с ларингеален карцином (56,214). Развитието, вида и тежестта на пострадиационните усложнения зависят от няколко фактора: общата доза, обема на облъчваната зона, продължителността на лечението и др. Усложненията и промените, които се наблюдават след провеждането на подобна терапия, се развиват в първите две години, а ефектите им върху фарингеалния мотилитет понякога персистират дълги години след приключването на лечението (58). Освен фаринкса, пострадиационната фиброзата засяга и меките тъкани в устната кухина и причинява нарушено движение на езика, което допринася за влошаване на дисфагичните оплаквания (215). Според Christianen et al. пациенти, получили по-висока доза облъчване в областта на фаринкса, са с най-голям риск за развитие на тежки и персистиращи разстройства на преглъщането (216).

В нашата практика не са въведени въпросници или визуално-аналогови скали за оценка на тежестта на дисфагията и не е проследено времето за пасаж на болуса, което да е показател, отразяващ мотилитетната функция на горните отдели на храносмилателната система.

В ранния постоперативен период ежедневно се мониторира състоянието на пациента. Това включва следене на жизнените показатели, водно-солевия баланс, приема на хранителни вещества, оксигенацията, дренажа от оперативната рана, виталитета на тъканите в областта на оперативната интервенция и др. Освен това е необходима индивидуализирана грижа за трахеостомата. При наличие на еритем и/или едем в областта на шията, фебрилитет и увеличен левкоцитен брой може да се подозира развиваща се ранева инфекция (217). В нашата практика при данни, суспектни за развиваща се инфекция, пациентът се проследява ежедневно и се прилага консервативно (антибиотично) лечение. Включването на ВФС в диагностичния процес позволява ранна детекция на усложнения. Идентифицирането на развиващо се усложнение позволява провеждането на неоперативно лечение и предотвратява развитието на патология, удължаваща болничния престой.

### 6.2.1. Фистула

Специфични са раневите усложнения след ЛЕ: ФКФ, нарушен дренаж, формиране на хематом, инфекция, абсцес и дехисценция на оперативната рана (20,48).

Едно от най-честите е ФКФ (200). Все още няма единодушие по темата кои пациенти са с висок риск за развитие на ФКФ, тъй като има много противоречията между различните литературни източници. Според анализ, проведен от Paydafar et al., постоперативното ниво на хемоглобина, преоперативната трахео-томия и ЛТ, както и ЛТ, съчетана с шийна дисекция, увеличават релативния риск (RR) за развитие на ФКФ след тотална ЛЕ (79). Casasayas et al. не откриват статистически значима разлика във възникването на ФКФ при пациенти с проведена предоперативна ЛТ и такива, подложени на лъчехимиотерапия (218). Четирима от нашите пациенти са подложени предоперативно на ЛТ, останалите 94 не са облъчвани преди ЛЕ. Поради хомогенността на разгледаната от нас популация е възможен точен анализ на честотата на ФКФ при необлъчваните пациенти - 5,3% (5/94).

Avci et al. съобщават, че предоперативно ниво на хемоглобина  $<125$  g/l е асоциирано с по-висока честота на развитие на ФКФ. Освен това авторите установяват статистически значима разлика в честотата на развитие на фистулни ходове при различните техники за сутуриране на стената на НХФ (219). Пациентите, при които е използван Modified Connel suture (Zipper suture), са с по-нисък риск от развитие на ФКФ в сравнение с тези, при които дефектът е затворен с прекъснат субмукозен шев (219,220). Wang et al. прилагат двуслойно затваряне на НХФ дефект без възстановяване на мускулния слой (221). При пациентите, оперирани в нашата клиника (n=95), ларингектомията е извършена от един и същ хирург, а при реконструкцията на НХФ е използван прекъснат субмукозен шев. Поради хомогенността на разгледаната група може да се обобщи, че честотата на ФКФ при пациенти, чиито НХФ е реконструиран с прекъснат субмукозен шев, е 6,3% (6/95). Еднородният характер на популацията позволява и сравнителен анализ на значението на вида НХФ пластика (Y, T или L) за развитието на ФКФ.

Фарингокутанните и орокутанните фистули са по-често срещани при пациенти с по-радикални резекции на тъкани в областта на шията и при такива, подложени на лъчехимиотерапия в предоперативния период (49,54). В нашия анализ не са включени пациенти, при които е извършвана фаринголарингектомия. При един пациент е извършена ЛЕ, частична хипофарингектомия, шийна дисекция и реконструкция на НХФ с пекторално ламбо. При него

клинично се развива ФКФ, а впоследствие се извършва и фарингектомия и извеждане на фарингостома.

Техниката на Wang et al. за двуслойно затваряне на НХФ без възстановяване на мускулния слой изглежда има по-добра резултатност по отношение предотвратяване спазъма на фарингеалния констриктор, което води до измерването на по-ниско фарингоезофагеално налягане по време на преглъщане (221). McConnel et al. предполагат, че повишеното налягане в НХФ е фактор в развитието на следоперативните фистули (164). Повишеният тонус на фарингеалните мускули е фактор, влияещ на генерирането на езофагеална реч и успеха на гласовата рехабилитация с протези (222,223).

Според анализ, проведен от Thrasyvoulou et al., хоризонталният тип пластика на НХФ превъзхожда вертикалния по отношение на постоперативната гълтателна функция. Освен това авторите съобщават и за положителна корелация между качеството на живот и преглъщането (224). Хоризонталният тип реконструкция не е приложим в случаите, когато фарингеалният дефект е издължен в направление каудално-рострално (75). Това вероятно се асоциира с Т-стадия на малигнения процес. Недостатъчно проучвания сравняват тези два вида пластика, което ограничава статистическата обработка и формулирането на изводи.

Според метаанализ, проведен от Chotiranich et al., хоризонталният тип пластика е с най-малък риск за развитие на ФКФ в постоперативния период в сравнение с Y(T)- и I-образните реконструкции (75). При анализиранияте от нас пациенти са използвани основно Y(T)- и I-образна реконструкции на НХФ, а при необходимост и атипична реконструкция (ZZ, TL, L). Разликата между T и Y е до голяма степен условна. Когато мукозата от лингвалната основа е почти напречно срязана, говорим за T-пластика. Сходна ситуация е, когато лингвално има запазено повече или по-малко триъгълно ламбо с дефиниран връх - това определяме като Y-пластика. И в двата случая става въпрос за пластика с два латерални мукозни фрагмента и един от корена на езика, при което трите ъгъла от тях се събират в една точка (Y) или двата рострални ъгъла на латералните мукози и линията на лингвалната мукоза се събират в една точка (T). Двата случая са условно разделени, но и в двата имаме трифуркация на сутурната линия. Според нашите данни при пациентите с Y/T-образна реконструкция честотата на ФКФ е 1,9% (1/52), а при тези с линейна пластика - 9,7% (3/31). При анализ на тези резултати чрез Student's t-test не се откри статистически значима разлика ( $t=1,37$ ;  $df=81$ ) в развитието на ФКФ в разгледаните групи.

Според част от авторите ниското постоперативно ниво на хемоглобина и предоперативната ЛТ увеличават риска за фистулизиране, тъй като водят до забавено ранево зарастване (79,88,89,95,96). Според нашите резултати при пациенти без предходна ЛТ честотата на ФКФ варира от 11,6% до 21%, докато при пациенти с предходна ЛТ е от 21,2% до 58%. Други фактори, като дозата и времето на провеждане на ЛТ преди операция, не показват завишен РР (79,95,225). Облитеративният ендартериит и фиброзни процеси вследствие на ЛТ, както и ниското ниво на хемоглобина компрометират раневото зарастване, вследствие на което се повишава риска от развитие на фистула (79,80,89,95,225–227). Мета-анализ на Paydafar et al. не потвърждава твърдението, че колкото по-дълго е отложена ЛЕ във времето след ЛТ, толкова по-висок е рискът от развитието на ФКФ (79).

В изследваната от нас група пациенти само 4 (4,1%) са били подложени на предоперативна ЛТ. При един (25%) от тях клинично се е манифестирала ФКФ. Деветдесет и четири пациенти (95,9%) не са били подложени на предоперативна ЛТ, като при 5 (5,3%) от тях е настъпило фистулизиране. След прилагане на Student's t-test не се откри статистически значима разлика ( $t=0,9$ ;  $df=96$ ). Поради малкия брой пациенти, подложени на ЛТ преоперативно, е необходимо провеждането на допълнителен анализ с по-голяма кохорта за оценка на ЛТ като рисков фактор за развитие на ФКФ. В това отношение нашето проучване е слабо информативно.

Част от авторите докладват за липса на зависимост между ФКФ и възрастта и пола на пациентите (89,95), но има и анализи, показващи, че възраст над 60 год. е рисков фактор за развитие на ФКФ (82,95). Двама (33,3%) от шестте пациенти в нашата кохорта, развили това усложнение, са били на възраст над 60 години.

Mäkitie et al. твърдят, че наличието на ХОББ, хипотиреоидизъм, черно-дробни, периферно-съдови заболявания и ЗД повишава риска за развитие на фистула (90). Boscolo-Rizzo et al. съобщават, че ЗД е независим рисков фактор за развитието на фистули, тъй като инсулиновата чувствителност се влошава по време на операция и ане-стезия. Обусловените от хипергликемията усложнения компрометират раневото зарастване и левкоцитната функция (85). Последните водят до повишена податливост на инфекции (85,95). Нито един от анализираниите от нас пациенти, развили ФКФ, не е страдал от ЗД.

Според Walton et al. и Hemdan et al. серумните нива на албумин са индикатор за нутритивния статус на пациента (81,228). Ниските албуминови нива компрометират раневото зарастване, но изследваните групи пациенти в тези проучвания са малки и хетерогенни, което води до

невъзможност за осъществяване на статистически значим анализ (89). Нутритивният статус на нашите пациенти не беше в обхвата на проследяваните и анализирани от нас параметри.

Пациенти, претърпели интраоперативна хемотрансфузия, са с по-висок риск за развитието на ФКФ спрямо тези, които не са имали нужда от нея. Това е свързано с обема на извършената резекция, а не с трансфузията сама по себе си (95,229). При един пациент в нашата кохорта е била проведена интраоперативна хемотрансфузия, а следоперативният период е протекъл гладко, без развитие на ФКФ.

Анализ от Dedivitis et al. на 63 независими проучвания обобщава, че предоперативната трахеотомия, Т-стадият, наличието или липсата на туморна инфилтрация на резекционните линии, първична ТЕП с имплантация на гласова протеза, едновременната шийна дисекция и N-стадият са фактори, за които някои автори откриват сигнификантно значение, докато други не (82). При T1–2 стадий честотата на ФКФ е 11,7%, докато при T3–4 е 16,5% (95). Тези фактори не са проучени в нашата група пациенти.

Хетерогенността на резултатите в отделните проучвания варира и за други рискови фактори. Такива фактори са видът на пластиката на фаринкса, типът на използваните конци, времето на започване на перорално хранене и видът на храната, продължителност-та на операцията, Body Mass Index (BMI), опитът на хирурга и т.н. (79,82,95). Вероятно тези променливи играят роля за увеличаването на риска от ФКФ, но е необходимо провеждането на насочени перспективни анализи.

В метаанализ, проведен от Singh et al., не се открива статистически значима разлика в това дали пациентите ще започнат перорален прием на храна и течности рано (преди 7-ми постоперативен ден) или късно (след 7-ми ден). Въпреки това се наблюдава увеличение на РР за развитие на ФКФ при пациенти, захранени преди 7-ми постоперативен ден (230). Според Kishikova et al. при прецизно селектирани пациенти е допустимо ранно (не по-рано от 48 ч след ЛЕ) захранване без риск от усложнения (231). Това се потвърждава от Milinis et al. и Yi et al., които също не откриват статистически значима разлика за развитието на ФКФ при ранно и късно захранени пациенти след ЛЕ (232,233). Предимства на ранното захранване са скъсеният болничен престой, липсата на НГС, създаваща значителен дискомфорт при пациентите и упражняваща натиск върху фарингеалната мукоза (вероятен рисков фактор за ФКФ) (232). Тези твърдения трябва да се тълкуват с голямо внимание поради хетерогенността на включените пациенти и използваните хирургични техники. Освен това някои автори приемат за ранно захранване преди 7-ми, докато други преди 5-ти постоперативен ден. Това

води до невъзможност за обобщаване на получените резултати и оформянето на изводи. При нашия клиничен подход ВФС реално е била използвана като водещ критерии за преминаване към перорално хранене или запазване на сондовото хранене. Обичайно изследването е било провеждано на 5-ти постоперативен ден (средно  $6,7 \pm 3,3$  дни) след ЛЕ. Най-ранно проведената ВФС е била на 3-ти постоперативен ден, а най-късно проведената - на 30-ти постоперативен ден. В нашата кохорта пациенти захранване е предприемано след като видеофлуороскопски е отхвърлено екстралуменално разпределение на КМ или по преценка на лекуващия лекар. При нито един от пациентите, захранени преди 13-ти постоперативен ден (84/98), не се е развила клинично ФКФ. Ако видеофлуороскопски е установен ликаж на НХФ пластика, е предприемано консервативно лечение и е продължавано храненето през НГС (144). При пациентите, при които захранването е започнало след 13-ти ден (7/98), е имало рентгенологични данни за разпространение на КМ в меките тъкани на шията, а при 5 от тях клинично се е развила ФКФ. Провеждането на ВФС в постоперативния период позволява рано идентифициране на недостатъчност на НХФ пластика и предприемане на мерки за предотвратяване развитието на ФКФ.

В заключение, ФКФ след тотална ЛЕ се среща в от 10% до 50% от пациентите, подложени на тотална ЛЕ по повод карцином на ларинкса. Голямата разлика в съобщаваните честоти на това усложнение може да се обясни с подбора на пациентите в тези проучвания и приложените хирургични техники. Някои анализи са ограничени от малкия брой на включените пациенти, локализацията на тумора, типа оперативно лечение, но най-вече от ретроспективния си характер. Етиологията на фистулата е многофакторна, което налага идентифициране на високорисковите пациенти. Актуални мета-анализи на множество проучвания показват сигнификантно повишен риск за ФКФ при наличие на следните фактори: супраглотисна локализация на тумора, Т3 и Т4 стадий, предоперативна ЛТ, следоперативно ниво на хемоглобин  $<125$  g/l, наличие или липса на туморна инфилтрация на резекционните линии и наличие на предоперативна трахеотомия (79,95).

Хомогенността на изследваната от нас група (един и същи първи оператор) ни позволява да направим сравнителен анализ на влиянието на вида пластика на НХФ върху развитието на ФКФ. Откроява се тенденция за по-висока честота на ФКФ при пациенти с линейна реконструкция на НХФ (9,7%) в сравнение с тези при които е извършена Т/У- пластика (1,9%), но тази разлика не е статистически значима.

В нашата група пациенти се наблюдава по-висока е честотата на ФКФ при пациенти, подложени на предоперативна ЛТ (25%), в сравнение с необлъчваните (5,7%). Поради малкия

брой пациенти, подложени на предоперативна ЛТ (само четири), не може да се посочи закономерност или статистическа разлика.

ВФС позволява детекция на редица усложнения (дивертикул, ФКФ, рецидив и др.), нарушения на пластиката на НХФ и оптимизация на ранния постоперативен период след ЛЕ.

### **6.2.2. Псевдодивертикул и псевдоепиглотис**

Псевдодивертикулът е пролабиране на мукоза по предната стена на НХФ в областта на корена на езика (62). За първи път през 1962 Kirchner et al. описват “преден валекуларен дивертикул” като причина за дисфагия след ЛЕ. Авторите смятат, че развитието на псевдодивертикул е в резултат на слабост на сутурите между корена на езика и фаринкса, предизвикана от действието на противоположни сили от двете структури. Според тях дивертикулът е “засдравял” край на ФКФ или фарингеалният край на фистула, недостигнала кожната повърхност (153). През 1963 г. същите автори докладват, че некоординираната активност на фарингеалния констриктор също допринася за дисфагията, изпитвана от пациентите с псевдодивертикул (234). Според Terlingen et al. псевдодивертикул се наблюдава по-често при пациенти с линейна вертикална реконструкция на НХФ в сравнение с тези с Y(T)-образна реконструкция (61).

В някои случаи псевдодивертикулът е асимптоматичен, в други след хранене последният се изпълва с хранителни материи, които могат да престоят значително време. Акумулирането им създава усещането за пълнота (чуждо тяло) в гърлото и води до халитоза в резултат на започналото гниене. Честотата на докладваната дисфагия зависи от размера и локализацията на псевдодивертикула. Видеофлуороскопски се наблюдава затруднено изпразване на структурата от КМ и съответно увеличаване на времето за транзит на болуса. Докладваната честота на псевдодивертикул при ЛЕ пациенти от Queija et al. е 18%, а честотата на дисфагичните оплаквания при пациентите с доказан псевдодивертикул достига 75% (70,102). Jaber et al. представят клиничен случай на пациент с псевдодивертикул с клинични симптоми като при велофарингеална недостатъчност (регургитация на течности към носната кухина, но без дисфагия за солидни храни). Диагнозата се потвърждава чрез ВФС и директна ларингоскопия, а лечението е хирургично (105).

Псевдоепиглотисът се наблюдава в латерална проекция при ВФС - наподобява вида на епиглотиса, откъдето идва и наименованието му (20,49,102). По-често се наблюдава при

пациенти, чиито хипофаринкс е реконструиран с линейна (I-образна) в сравнение с Y(T)-образна пластика (51,235). Davis et al. съобщава, че при 100% от пациентите с линейна пластика се наблюдава псевдоепиглотис с дължина от 6 до 40 мм, докато при тези с Y(T)-пластика честотата е 66,7%. Тази разлика в честотата на псевдоепиглотиса е статистически значима (51). Структурата не съдържа мускулни елементи и поради това може да е пречка при преминаването на болуса към долните отдели на фаринкса и езофага (49,102). При по-голяма дължина на псевдоепиглотиса пациентите съобщават за дисфагия. След хирургично отстраняване Davis et al. съобщават за преустановяване на дисфагичните оплаквания (51).

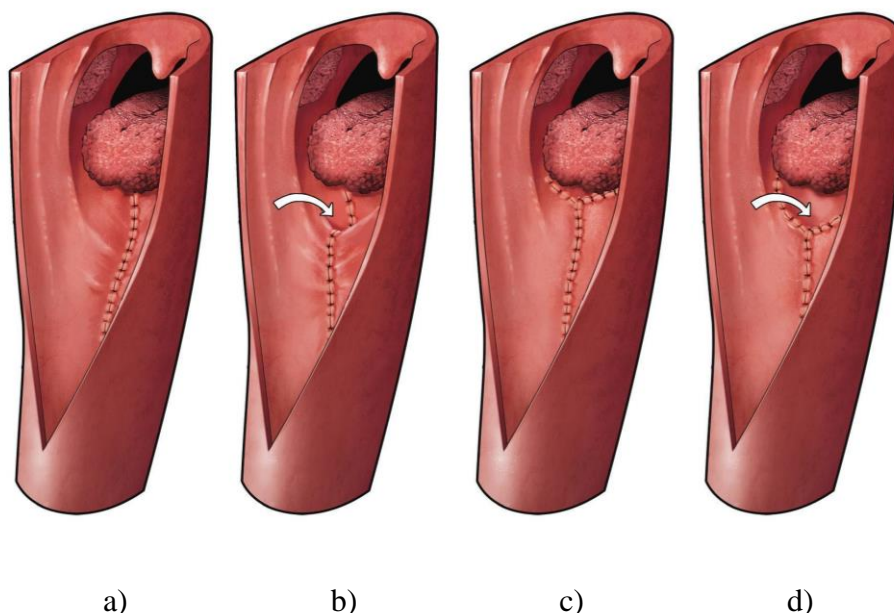
Псевдоепиглотисът и псевдодивертикулът се намират над фарингоезофагеалния сегмент и биха могли да компрометират гласообразуването при пациенти с гласова протеза след ТЕП. За да се оцени този ефект, е необходимо провеждането на допълнителни проучвания. Наблюдавали сме и двете при наши пациенти, но честотата на тези структури не е проучена в анализирания от нас популация.

Важно е да подчертаем терминологичната разлика, защото двете понятия, поставени едно до друго, могат да доведат до заблуждение.

*Псевдодивертикул* - независимо от механизма на образуване - слабост на пластиката, епителизация на фистулен ход или пулсионен дивертикул - става въпрос за реално съществуващ “джоб”, които се изпълва с контраст/салива/хранителен болус. Терминът псевдодивертикул показва точно това - придобито изтлачване на стената на храносмилателния канал. Стената на псевдодивертикула не съдържа цялостен мускулен слой. За разлика от него стената на “истинския” дивертикул включва всичките слоеве на стомашно-чревния тракт.

*Псевдоепиглотис* - това е само рентгенологичен феномен, показващ в профилна проекция структура над нивото на валекулите която се обмива от контраста и само наподобява по положение и контур аналогичната сянка на епиглотиса. При тази структура обаче липсва напълно хрущялен елемент, няма ларинкс/глотис и съответно няма епи-глотис и представлява тапициран с мукоза артифициален фиброзно-мускулен елемент, образуван от прегъването на стената на НХФ.





Фигура 36. Поглед през задната стена на хипофаринкса към пластиката по предна стена след ЛЕ. а) НХФ след линейна пластика без дивертикул; б) НХФ след линейна пластика с дивертикул; в) НХФ след Х/У пластика без дивертикул; д) НХФ след Х/У пластика с дивертикул. Илюстрация: д-р М. Шанев.

### 6.2.3. НХФ Стеноза

Хипофарингеалната стеноза е често срещано усложнение, чиято честота достига 35% (51,236,237). До 98% от немалигнените стенози се проявяват в първата година след ЛЕ (236). Според анализ на Petersen et al. фактори, асоциирани с по-висока честота на стенози, налагащи лечение, са: женски пол, хипофарингеално засягане от ларингеалния карцином, химио- и/или ЛТ преди или след ЛЕ (237). По-често се наблюдава при пациенти с ларингофарингектомия (238). В нашата кохорта не са включени пациенти, при които е извършвана резекция на фаринкса. В два от разгледаните от нас случаи стенозите са били симптоматични. При единия вокализацията след ТЕП е била неуспешна, а при другия е имало дисфагия и пулсионен дивертикул над стенотичната зона. Асимптоматични стенози не са били документирани.

За оценка на хипофарингеална стеноза McConnel et al. прилагат три критерия: наличие на стенотична зона при ВФС, дисфагични оплаквания и необходимост от дилатация, за да се осигури преглъщане. По техни данни едва 20% от случаите налагат провеждането на

лечение (236). Според Szczesniak et al. провеждането само на ВФС не е достатъчно за идентифициране на стеснени участъци при пациенти, лекувани за карциноми в областта на главата и шията. Според авторите наблюдаваните на ВФС контури и стеснения не винаги корелират с наличието на стеноза при ларингектомираните пациенти (239).

Zhao et al. установяват, че имплантирането на езофагеален стент при пациенти с хипофарингеална или езофагеална стеноза е ефективен метод за подобряване на дисфагичните оплаквания (в това число и при непостигане на желанния ефект с дилатации, при нежелание за провеждане на оперативно лечение от страна на пациента или при пациенти, подложени на палиативни грижи). В анализираната от авторите група пациенти не са се появили дисфагични оплаквания по време на периода на проследяване след имплантацията на стента (11 месеца) (240).

Наличието на стеноза на НХФ създава затруднения при ТЕП с имплантацията на гласова протеза (241). При един от пациентите, включени в нашия анализ, се установи наличие на стенотичен участък над пункционната зоната за ТЕП и вокализацията не бе възможна. След проведена БД пациентът постигна задоволителни резултати.

#### **6.2.4. Пострадиационна НХФ стеноза**

Хипофаринксът и проксималната част на езофага са много чувствителни на йонизиращи лъчения, поради което често са засегнати при провеждане на ЛТ в хода на лечението на карциноми в областта на главата и шията. Пострадиационният мукозит, исхемията, прогресивният облитеративен ендартерит и бавно прогресиращата фиброза са сред причините за развитие на стеноза (242,243).

При пациенти с дисфагични оплаквания, появили се по време на лъчелечението, е уместно храненето да се извършва през НГС, а не през гастростома. По този начин НГС служи като стент по време на лечението, което възпрепятства формирането на високостепенна стеноза и необходимостта от последващо дилатиране (244).

Рисковите фактори, асоциирани с по-висока честота на пострадиационни стриктури са: ООД > 60 Gy при провеждане на протокол с двукратно дневно фракциониране, ограничен перорален прием по време на лечението, лош нутритивен статус и придружаваща ХТ (245,246). Според Cates et al. независим прогностичен белег за развитието на дисфагия след провеждането на ЛТ е наличието на дисфагични оплаквания преди провеждането и (247).

Времето за появата на стриктурите варира в различни доклади от 1 месец до 2 години след проведена ЛТ (214,242,246). Диагнозата на това усложнение често се забавя, тъй като симптомите на забавен транзит на болуса се маскират от другите токсични ефекти на ЛТ (ксеростомия, одинофагия и т.н.) (101).

В нашата кохорта ларингектомирани пациенти видеофлуороскопски не се открива тенденция за стеноза на НХФ след проведена ЛТ. Влошаването на дисфагията при тези пациенти трудно може да се асоциира с механична стеноза. По-вероятно е причината да е асоциирана с друг тип пострадиационни усложнения - нарушена саливация и обща фиброза на тъканите в областта вследствие на улцеративния мукозит и последващите мотилитетни нарушения. Това твърдение трябва да бъде потвърдено от проспективно проучване с по-голям брой пациенти.

#### 6.2.4.1. Балонна дилатация

При хипофарингеални и езофагеални стриктури с непълна облитерация на лумена най-често прилаганото лечение е бужирането (101). БД под рентгеноскопски контрол е минимално инвазивна и относително безопасна процедура, добре толерирана от пациентите. Може да се извършва често и благоприятно повлиява стриктурите на фаринкса при пациенти след тотална ЛЕ (213). Предимствата на БД спрямо бужирането са: дилатацията е по-атравматична, добре толерирана е от пациентите, честотата на перфорациите е по-ниска, може да бъде извършена при седация или с локална анестезия. Периодите без оплаквания между диалатациите при пациенти, при които е необходимо периодичното им извършване, са по-продължителни при проведена БД в сравнение с бужирането (237,248–250). При бужирание се упражнява надлъжна сила върху стенотичните участъци седем пъти по-голяма в сравнение с напречната силата при БД, което намалява риска от перфорация (248,251). Освен това катетрите, използвани за БД, по-лесно достигат до извити стриктури в сравнение с бужовете (252). Сериозни усложнения (перфорация, анафилактичен шок, дислокация на гласова протеза и попадането и в дихателни пътища и др.) при провеждането на бужирание са рядкост (0,8%), но могат да бъдат са животозастрашаващи (237).

Според Ikeya et al. БД е успешна при стриктури с дължина до 12 мм, като диаметърът на стеснения участък не оказва влияние върху резултатите (253). Освен характеристиките на стенотичната зона, от значение за резултата от дилатациите е способността на пациентите да поддържат диета със солидни храни в продължение поне на 12 месеца (независимо дали през това време са провеждани повторни дилатации) (254).

Wu et al. използват Fox Tissue Modification Device - спринцовката, използвана за изпълване на катетъра за БД, е компютърно програмирана, и отчита в реално време съпротивлението на тъканите. Във всеки един момент пациентът може да прекъсне изследването чрез бутон, освобождаващ налягането в балона. Устройството отчита съпротивлението на тъканите и инсуфлирането на балона спира, поддържайки достигнатото налягане за 1 мин., след което системата се задейства отново. Във всяка сесия увеличаването на налягането не трябва да е повече от 1 atm спрямо достигнатото в предходната сесия. Дилатациите започват от 0,7 atm и постепенно нарастват, като крайната цел е 5 atm или момент, в който пациентът не толерира или не желае изследването да продължи (255). Moricz et al. съобщават, че в отделни случаи налягането при БД може да достигне 10 atm (241).

Ефективността на този метод зависи от много фактори като наличието на цикатрициална тъкан, фиброза след проведена ЛТ и индивидуални особености на пациентите. При част от пациентите една сесия би била достатъчна за постигане на задоволителен лумен, докато при друга част са необходими неколкократно процедури. Вероятността за развитие на рестеноза трябва да бъде обсъждана с пациентите. Така описаните особености на тъканите оказват влияние и на ефективността от гласовата рехабилитация. В нашата кохорта пациенти при един бе извършена БД под ВФС контрол. Дилатацията бе проведена по аналогичен начин на тази, проведена от Wu et al., с тази разлика че инсуфлирането на контраста се извърши мануално от специалист, мониториращ налягането на барометъра на устройството. Позиционирането на катетъра в стенотичния участък преди въвеждането на контраст в балона се извърши под ВФС контрол. Инсуфлирането се извърши също под ВФС контрол, установена бе миграция на балона. Позицията му бе коригирана и процедурата продължи. В този случаи приложеното налягане е достигна 2 atm.

Процедурите, при които пациентът не е под обща анестезия, позволяват получаването на обратна връзка от него и при необходимост прекратяване на изследването и предотвратяване на перфорации. Използването на С-рамо за провеждането на БД, когато пациентът е под обща анестезия, е алтернативен метод на ВФС, недостатък е, че пациентът не е в съзнание и има риск от лацериране при високо налягане.

Не се откриват точни индикации за провеждане на БД при пациенти с НХФ стриктури след ЛЕ. Необходимо е продължително наблюдение на пациентите, за да се установи ефектът от процедурата в дългосрочен план.

### 6.2.5. Рецидив на туморния процес

В постоперативния период ларингектомираните пациенти подлежат на периодично проследяване. В хода на това проследяване или по друг повод пациентите подлежат на физикален и ендоскопски преглед, КТ, ПЕТ-КТ, а част от тях и на ВФС. Въпреки че не се използва за диагностика на рецидив, при анализ на рентгеноскопските изображения биха могли да се наблюдават находки, суспектни за туморен процес - неправилни очертания на НХФ лумен, дефекти в изпълването, стенотични участъци и др. Според McConnell et al. развитието на стенотичен участък в областта на хипофаринкса повече от година след ЛЕ е суспектно за наличието на малигнен процес (236).

При суспектни за рецидив данни от ендоскопския преглед и/или ВФС диагностичният процес продължава с извършването на биопсия от суспектната зона и/или друго образно изследване (КТ или ПЕТ-КТ).

Извършването на ПЕТ-КТ е стандартна процедура за проследяване на ларингектомирани пациенти в много центрове, както и в нашия (39). Освен за проследяване на пациенти със злокачествени заболявания, в наши дни ПЕТ-КТ се използва и за оценка на инфекциозни и възпалителни заболявания. Най-често използваният радиофармацевтик е 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (FDG). Клетките, участващи във възпалението, и левкоцитите в засегнатата зона имат по-висок глюкозен метаболизъм спрямо останалите клетки, което прави детекцията им лесна чрез контрастно усилен ПЕТ-КТ. Освен това медиаторите на възпалението влияят и на локалната регулация на глюкозните транспортери (256). При анализ на изображенията от ПЕТ-КТ в шийната област често се наблюдава увеличена утилизация на FDG във възпалени локални лимфни възли. За да бъдат коректно класифицирани тези находки като възпалителни или метастатични, се взема под внимание и клиничния контекст. Степента на утилизация на FDG не е добър показател за разграничаване на възпалителен процес от туморно ангажиране (257,258). За да се уточни находката, се препоръчва извършването на биопсия и допълнителни тестове при необходимост. Към момента все още се проучва използването на други вещества, различни от FDG, позволяващи по-точно разграничаване на процесите в тъканите (258). При един от разгледаните от нас случаи при УЗ, ВФС, КТ и ПЕТ-КТ има данни, суспектни за локален рецидив. Интраоперативно се отстранява чуждо тяло (нерезорбируеми хирургични сутури) и се взимат множество биопсии от суспектната зона. Хистологично не се установява наличието на малигнен процес. Въпреки негативната

хистологична находка при този пациент 9 месеца по-късно се установява наличието на метастатични ЛВ.

Greven et al. установяват, че ПЕТ-КТ, проведен четири месеца след курса ЛТ, по-успешно установява наличието на заболяване, в сравнение с проведен четири седмици след приключване на курса (259). В практиката се наблюдават и фалшиво позитивните лезии със значителна честота (39). В хода на диагностичния процес е необходим критичен анализ на установените находки спрямо клиничната симптоматика, ендоскопската, биопсичната и видеофлуороскопска находка.

#### **6.2.6. Мотилитетни нарушения**

Преглъщането е сложно координиран процес между множество анатомични региони (устна кухина, фаринкс, горен езофагеален сфинктер, хранопровод, долен езофагеален сфинктер), осигуряващ транзит на болуса до стомаха (260). Диагностичната стойност на ВФС по отношение диагностиката на дисфагия превъзхожда КТ и МРТ поради това, че проследява фазите на преглъщане в реално време. Samanci et al. използват манометрия за диагностика на дисфагия. При част от пациентите находката е нормална или не може да бъде отнесена към конкретна патология. При тези случаи видеофлуороскопски е установено наличието на мотилитетни нарушения: ахалазия, дифузен езофагеален спазъм или такъв, вследствие на рефлукс (261). Мотилитетните нарушения в хипофарингеалната зона могат да са причинени и от други системни заболявания (напр. болест на Паркинсон, склеродермия) (262,263). В разглежданата от нас популация не са били идентифицирани мотилитетни нарушения на НХФ.

#### **6.2.7. Други усложнения след ларингектомия**

Увредата на nervus hypoglossus най-често настъпва вследствие на пенетриращи травми и при злокачествени новообразувания в областта на главата и шията. Увреда може да настъпи както в интракраниалната, така и в екстракраниалната част на нерва. В литературата има оскъдни данни за честотата на това усложнение след тотална ЛЕ. Theusen et al. докладват двустранна увреда в 4% (1/25 пациенти) (264). Loré et al. съобщават честота от 6,3% (1/16) на едностранна увреда на нерва, а Clevens et al. докладват за честота 4,8% (1/21), но не уточняват дали се касае за уни- или билатерална увреда (265,266). В нашата кохорта пациенти честотата на двустранната увреда на нерва е била 1% (1/98), на едностранна увреда също е 1% (1/98). При

случая с двустранна увреда усложнението е вследствие на хирургичното лечение, докато в този с унилатерална се касае за прогресия на малигнения процес. За да се идентифицира това усложнение е необходимо целенасоченото му търсене. В ранния постоперативен период поради ефекта на анестетиците върху нервната система, понякога е невъзможно идентифицирането на усложнението. Увредата на този нерв компрометира движението на езика, оралната фаза на преглъщане и гласообразуването. При оплаквания на пациент от дисфагия и невъзможност за фонирание след гласова рехабилитация трябва да се подозира увреда на подезичния нерв. Видеофлуороскопски се наблюдава продължителна задръжка на контрастната материя в устната кухина. При двустранна увреда болусът не може да се изтласка към фаринкса с помощта на движенията на езика и пациентът коригира позицията на главата си така, че съдържимото да се придвижи към фаринкса под действие на гравитацията.

Докладваната честота на стеноза на трахеостомния отвор зависи от критериите, които авторите са прилагали по време на селекцията на пациентите.

### **6.3. ВФС при пациенти, подложени на гласова рехабилитация с ТЕП и имплантация на протеза**

ЛЕ е първият метод на избор при лечение на напредналите ларингеални карциноми, но влиянието ѝ върху качеството на живот на пациентите е значително (267). Поради настъпилите анатомични промени (сепарацията на храносмилателния и дихателния тракт) и липсата на ларингеален глас пациентите имат затруднения в общуването, често налагащи промяна на работното място и социалната среда. Вследствие на всички промени (физически и психоемоционални) при пациентите се наблюдава по-трудна интеграция в социума, тревожност, депресия, загуба на самочувствие, социална изолация, дисфагия, нарушена респирация, промяна в усещанията за вкус и мирис, които се отразяват на качеството на живот (54,63,268–271). За да се подобри качеството на живот, е необходим ефективен метод за рехабилитация след ЛЕ. Най-универсалният начин е шепотният говор, при който качеството на гласа е ниско, а поради малкото количество въздух, модулиращ се в устната кухина, времето за вокализация е кратко. Този метод е приложим в много тиха среда на малко разстояние от пациента (25,272,273). Преди въвеждането на хирургичните методи, езофагеалният говор е бил основен начин за гласова рехабилитация. Основният механизъм на този говор е сходен с ерукцията, но се извършва контролирано и целенасочено. Обемът въздух, задържан в езофага, е достатъчен за изговарянето на 6-7 срички (25,274). Като метод за рехабилитация са

разработени и техническите помощни устройства: пневматичен тип, електроларинкс, електромеханична гласова протеза (25,275–277). ТЕП с имплантация на гласова протеза е златен стандарт за гласова рехабилитация на пациенти след ЛЕ, тъй като е лесно изпълним, надежден и осигурява ефективен начин за комуникация. Пациентите лесно и бързо се научават да боравят с гласовата протеза, което подобрява качеството им на живот (1,16,179,187,278,279). Разработват се нови експериментални методики за гласообразуване като хибридни протези, софтуерни тон генератори, декодиране на различни биосигнали, електромагнитна артикулография, повърхностна електромиография и др. (280-287).

Гласовата рехабилитация с протези е високоефективен метод, покриващ критерии, които другите методи за гласова рехабилитация не успяват, а именно:

1. Осигурява нормално преглъщане без аспирация;
2. Осигурява ефективна гласова продукция;
3. Хирургичната интервенция не е сложна, позволява повторното ѝ извършване;
4. Имплантираната протетична клапа предпазва от стеноза и аспирация;
5. Методът е приложим при пациенти, подложени на ЛТ (288,289).

Един от недостатъците на ТЕП е високата цена на консумативите, която не се реимбурсира от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) на Република България и необходимостта от периодичната подмяна на протезите. Това е и причината да се търси метод за определяне на възможно най-точния размер на протезата индивидуално. По този начин се осигурява оптимално функциониране на устройството и повишаване на качеството на генерирания глас и съответно удовлетвореността на пациента, както и оптимизация на разходите.

Точно подбраният размер на гласовата протеза е ключов фактор за добрата поносимост на импланта, лесната ежедневна поддръжка и постигане на високоефективна гласова рехабилитация. ВФС с контрастиране на НХФ има значение в предоперативния период за откриване на евентуални стенози, дивертикули или други анатомични особености на фаринкса. Въпреки че ВФС не е част от стандартната практика при проследяване на пациенти след ЛЕ и след ТЕП, изследването допринася за избора на поведение както в ранния, така и в късния постоперативен период при тези пациенти (27,144,219,289). С времето дебелината на



тъканите на трахеоезофагеалния септум показва динамика при един и същ пациент. Това е добре познат феномен, който се дължи на възпалителен или малигнен процес (локален рецидив) (186,290). ВФС при всяка поредна имплантация или смяна на протезата би обективизирала промените в дължината на фистулата и би подпомогнала предоперативния избор на дължина на протезата. До момента в литературата няма съобщения за ВФС-асистиран избор на протеза.

Извършването на ВФС преди ТЕП позволява установяването на стенотични участъци от НХФ (в пункционната област), които биха създали затруднения при имплантация на гласовата протеза (241). Според степента на стенозата лекуващият лекар прецизира следващите стъпки в лечението и гласовата рехабилитация.

ВФС при ларингектомирани пациенти позволява оценка на анатомичните структури на шията и определяне дебелината на трахеоезофагеалния септум (в зоната за ТЕП). Това позволява калкулиране на размера на гласова протеза преди имплантацията ѝ. Изследването е неинвазивно, добре се толерира от пациентите и е лесно за изпълнение. Ключов фактор за подобряване на успеваемостта на гласовата рехабилитация с ТЕП и гласова протеза е коректно подбраният размер на протезата. Това от своя страна минимизира и постоперативните усложнения. В нашата практика ВФС се използва освен това в случаи на съмнение за непроходимост на протезата и за уточняване положението на интраезофагелания фланец.

Честотата на пациентите, успели да постигнат разбираема езофагеална реч, варира от 14% до 75%. Причините за неуспех могат да са свързани с анатомични или физиологични нарушения, психосоциални проблеми или неадекватна гласова рехабилитация. За да се увеличи успеваемостта, според Brown et al. са необходими между 30 и 50 часа интензивна рехабилитация, тъй като този вид гласообразуване е трудоемък, изисква търпение и издръжливост от страна на пациента (176).

## 7. Изводи

Видеофлуороскопията е високоинформативно, неинвазивно, добре толерирано от пациентите изследване с потенциал за идентифицирането на ранни и късни инсуфициенции на НХФ пластика при ларингектомирани пациенти. Нашите резултати показват, че пети постоперативен ден е подходящ момент за провеждане на ВФС. Профилната проекция изглежда оптимална при ларингектомирани пациенти. Проекцията анфас е необходима само при позитивна находка при ВФС в профил. Стандартната коса проекция е по-ниско информативна с оглед на клиничните въпроси при ларингектомирани пациенти. В ранния постоперативен период или при съмнение за инсуфициенция на пластиката на неохипофаринкса изследването следва да се извършва с водноразтворим контраст. Във всички останали случаи суспензията на бариев сулфат е контрастно средство на избор.

ВФС може да детектира разнообразни нарушения на пластиката на неохипофаринкса (НХФ) в ранния постоперативен период. В нашето проучване наблюдавахме и описахме ВФС характеристики на дивертикул, стеноза на НХФ, сляпо завършващ фистулен ход, ФКФ, парализа на подезичния нерв, локален рецидив, сером, чужди тела - сутурен материал и госипибома.

ВФС може да позволи оптимизация на постоперативния период след ЛЕ. Негативната находка при ВФС позволява по-ранно отстраняване на НГС и преминаване към нормална диета. При идентифициране на инсуфициенция на пластиката на НХФ в ранния следоперативен период чрез ВФС, отстраняването на НГС и пероралният прием на храна и течности се отлагат.

Специфична е ролята на ВФС в контекста на гласова реабилитация чрез гласови протези след ЛЕ. Методиката може да се използва с успех във фазата на планиране за оценка на локалната постоперативна анатомия и избор на размер на протеза. Също така дава важна информация в случаи на ранна постоперативна малпозиция, перипротезен или транспротезен ликаж и късни тъкани реакции около протезата.

Дисфагията е често срещано оплакване при ларингектомираните пациенти. ВФС трябва да се разглежда като важна част от диагностичния алгоритъм при пациенти с късна дисфагия или промяна в характера и/или тежестта на този симптом след ранния постоперативен период. Тя трябва да допълва ендоскопското изследване при всички пациенти в хода на диспансерното им проследяване, понеже дава допълнителна информация при клинични данни, суспектни за

туморна прогресия, рецидиви, късни и атипични хирургични усложнения и цикатрициални и пострадиационни стенози. Не можем да препоръчаме рутинна ВФС в хода на онкологичната диспансеризация, понеже изследването е свързано с допълнително лъчево натоварване. ВСФ е метод с голям потенциал за прецизиране на диагнозата. Постоперативната лъчетерапия не води до доловими еднозначни промени в лумена на неохипофаринкса, оценени чрез ВФС. Късната пострадиационна дисфагия очевидно не се дължи на стеноза на НХФ.

## **8. Приноси на дисертационния труд**

1. Извършен е подробен литературен анализ на приложението на ВФС при ларингектомирани пациенти като част от системен клиничен подход. Описват се и се анализират характеристиките на кохорта от 98 ларингектомирани пациенти, които са подложени на ВФС в постоперативния период.
2. Представен е алгоритъм за провеждане на ВФС при ларингектомирани пациенти с цел идентифициране на усложнения. Идентифицирането на последните позволява оптимизиране на терапевтичното поведение и постоперативния период след ларингектомия. Подобен системен подход се въвежда за първи път нас и демонстрира потенциал за въвеждане в клиничната практика и в други хирургични центрове у нас.
3. Представено е приложението на ВФС за определяне размера на гласовата протеза преди ТЕП и при съмнения за ранна постоперативна малпозиция, ликаж или реакции около протезата. Разработката може да се определи като новаторска за ларингологичната практика в България.
4. Анализира се ролята на ВФС при предоперативно планиране и проследяването на ларингектомирани пациенти, подложени на гласова рехабилитация чрез гласова протеза по собствена модифицирана хирургична техника
5. Въз основа на проведения анализ се установява, че пострадиационната дисфагия не се дължи на стеноза на НХФ. Видеофлуороскопски не се установяват доловими еднозначни промени в лумена на неохипофаринкса. Това е първото подобно системно проучване, за което към момента не се откриват аналози в достъпната световна литература.

## 9. Библиография

1. Bernier J. Head and Neck Cancer: Multimodality Management. Springer International Publishing; 2016. 878 p.
2. Stoyanov GS, Kitanova M, Dzhenkov DL, Ghenev P, Sapundzhiev N. Demographics of Head and Neck Cancer Patients: A Single Institution Experience. *Cureus*. 2017 Jul 2;9(7):e1418.
3. Bosetti C, Garavello W, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in laryngeal cancer mortality in Europe. *Int J Cancer*. 2006 Aug 1;119(3):673–81.
4. Watkinson JC, Clarke RW. Scott-Brown's Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Eighth Edition: 3 volume set. CRC Press; 2018. 4360 p.
5. Johnson N, Amarasinghe H. Epidemiology and Aetiology of Head and Neck Cancers. In: Head and Neck Cancer: Multimodality Management. 2011. p. 1–40.
6. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2009 Feb;18(2):541–50.
7. Muscat JE, Wynder EL. Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer. *Cancer*. 1992 May 1;69(9):2244–51.
8. Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol*. 2007 Apr;8(4):292–3.
9. León X, del Prado Venegas M, Orús C, López M, García J, Quer M. Influence of the persistence of tobacco and alcohol use in the appearance of second neoplasm in patients with a head and neck cancer. A case-control study. *Cancer Causes Control CCC*. 2009 Jul;20(5):645–52.
10. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol*. 1994 Jun;21(3):281–8.
11. Георгиев Г, Никифорова Л, Илиев П, Сапунджиев Н. Експозиция на цигарен дим при пациенти с рак на ларинкса. *Мединфо* 2015 Dec; p. 52-55
12. Murata M. Inflammation and cancer. *Environ Health Prev Med*. 2018 Oct 20;23(1):50.
13. Khansari N, Shakiba Y, Mahmoudi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2009 Jan;3(1):73–80.
14. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010 Dec 1;49(11):1603–16.
15. Saba NF, Wadsworth JT, Beitler JJ, Khuri FR. Diagnosis and Multidisciplinary Treatment of Laryngeal Cancers. In: Bernier J, editor. Head and Neck Cancer: Multimodality Management.

Cham: Springer International Publishing; 2016 p. 555–67.

16. Smith A, Thimmappa V, Jones J, Shires C, Sebelik M. Use of Ultrasound for Sizing Tracheoesophageal Puncture Protheses. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2017;157(6):1075–8.
17. Belafsky PC, Kuhn MA. *The Clinician's Guide to Swallowing Fluoroscopy*. Springer; 2014. 126 p.
18. Brumbaugh J, Ferris R, Hu S. HPV and EBV in Head and Neck Cancer. In 2011. p. 121–34.
19. Jones TM, De M, Foran B, Harrington K, Mortimore S. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May;130(Suppl 2):S75–82.
20. Haughey BH, Lund VJ, Robbins KT, Thomas JR, Francis HW, Lesperance MM. *Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery*. Elsevier; 2020. 3568 p.
21. Damrose EJ, Doyle PC. Complications Following Total Laryngectomy. In: Doyle PC, editor. *Clinical Care and Rehabilitation in Head and Neck Cancer*. Cham: Springer International Publishing; 2019 p. 33–44.
22. Ganly I, Patel S, Matsuo J, Singh B, Kraus D, Boyle J, et al. Postoperative complications of salvage total laryngectomy. *Cancer*. 2005 May 15;103(10):2073–81.
23. Hasan Z, Dwivedi RC, Gunaratne DA, Virk SA, Palme CE, Riffat F. Systematic review and meta-analysis of the complications of salvage total laryngectomy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2017 Jan;43(1):42–51.
24. Lansaat L, van der Noort V, Bernard SE, Eerenstein SEJ, Plaat BEC, Langeveld TAPM, et al. Predictive factors for pharyngocutaneous fistulization after total laryngectomy: a Dutch Head and Neck Society audit. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2018 Mar;275(3):783–94.
25. Асенов А, Сапунджиев Н, Спасова Б, Стоянов Г, Асенова М. Актуални възможности за аларингеален говор. *Мединфо*. 2021;1:208–11.
26. Singer MI, Blom ED. An endoscopic technique for restoration of voice after laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1980 Dec;89(6 Pt 1):529–33.
27. Spasova B, Sapundzhiev N, Nikiforova L, Balev B, Ivanova D. Early videofluoroscopy after laryngectomy. In: *Laryngo-Rhino-Otologie*. Georg Thieme Verlag KG; 2018 p. 10112.
28. Валерианова З, Атанасов Т. Заболяемост от рак в България, 2016 и 2017 Том XXVI. 2020.
29. Sadri M, McMahon J, Parker A. Laryngeal dysplasia: aetiology and molecular biology. *J Laryngol Otol*. 2006 Mar;120(3):170–7.
30. Ahn SH, Hong HJ, Kwon SY, Kwon KH, Roh JL, Ryu J, et al. Guidelines for the Surgical Management of Laryngeal Cancer: Korean Society of Thyroid-Head and Neck Surgery. *Clin*

- Exp Otorhinolaryngol. 2017 Mar;10(1):1–43.
31. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014 (Reports of the Surgeon General).
  32. Chen AM, Chen LM, Vaughan A, Sreeraman R, Farwell DG, Luu Q, et al. Tobacco smoking during radiation therapy for head-and-neck cancer is associated with unfavorable outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Feb 1;79(2):414–9.
  33. Hoff CM, Grau C, Overgaard J. Effect of smoking on oxygen delivery and outcome in patients treated with radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma--a prospective study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2012 Apr;103(1):38–44.
  34. Samet JM. The health benefits of smoking cessation. *Med Clin North Am*. 1992 Mar;76(2):399-414.
  35. Plch J, Pár I, Navrátilová I, Bláhová M, Zavadil M. Long term follow-up study of laryngeal precancer. *Auris Nasus Larynx*. 1998 Dec;25(4):407–12.
  36. Hintz BL, Kagan AR, Nussbaum H, Rao AR, Chan PY, Miles J. A ‘watchful waiting’ policy for in situ carcinoma of the vocal cords. *Arch Otolaryngol Chic Ill* 1960. 1981 Dec;107(12):746–51.
  37. Simo R, Bradley P, Chevalier D, Dikkers F, Eckel H, Matar N, et al. European Laryngological Society: ELS recommendations for the follow-up of patients treated for laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Sep 1;271(9):2469–79.
  38. Dey P, Arnold D, Wight R, MacKenzie K, Kelly C, Wilson J. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD002027.
  39. Devlin JG, Langer CJ. Combined modality treatment of laryngeal squamous cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007 Mar;7(3):331–50.
  40. Shvero J, Hadar T, Segal K, Yaniv E, Marshak G, Feinmesser R. T1 glottic carcinoma involving the anterior commissure. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 1994 Oct;20(5):557–60.
  41. Kirchner JA, Carter D. Intralaryngeal barriers to the spread of cancer. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1987;103(5–6):503–13.
  42. American Society of Clinical Oncology, Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol Off*

- J Am Soc Clin Oncol. 2006 Aug 1;24(22):3693–704.
43. Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, et al. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer*. 1994;74(7):1933–8.
  44. Rennemo E, Zätterström U, Boysen M. Impact of second primary tumors on survival in head and neck cancer: an analysis of 2,063 cases. *The Laryngoscope*. 2008 Aug;118(8):1350–6.
  45. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Suárez C, Nixon IJ, Mäkitie A, Sanabria A, et al. The risk of second primary tumors in head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck*. 2020 Mar;42(3):456–66.
  46. Yordanova T, Chaushev B, Sapundzhiev N, Spasova B, Klisarova A. 18 F-FDG PET/CT as a screening method for detecting second primary malignancy in patients with head and neck cancer. In: *Laryngo-Rhino-Otologie*. Georg Thieme Verlag KG; 2020
  47. Ceachir O, Hainarosie R, Zainea V. Total laryngectomy - past, present, future. *Maedica*. 2014 Jun;9(2):210–6.
  48. Rubesin SE, Eisele DW, Jones B. Pharyngography in the Postoperative Patient. In: Jones B, editor. *Normal and Abnormal Swallowing: Imaging in Diagnosis and Therapy*. New York, NY: Springer; 2003 p. 167–203.
  49. Landera MA, Lundy DS, Sullivan PA. Dysphagia After Total Laryngectomy. *Perspect Swallowing Swallowing Disord Dysphagia*. 2010 Jun 1;19(2):39–44.
  50. Todorova B, Ivanova D, Sapundzhiev N, Petrov P, Balev B, Mutafova E. Different pharynx closure techniques in laryngectomy as a risk for pharyngocutaneous fistula. *GMS Curr Posters Otorhinolaryngol - Head Neck Surg*. 2016 Apr 11;12:Doc024.
  51. Davis RK, Vincent ME, Shapshay SM, Strong MS. The anatomy and complications of ‘T’ versus vertical closure of the hypopharynx after laryngectomy. *The Laryngoscope*. 1982 Jan;92(1):16–22.
  52. *Complications after Total Laryngectomy, Pharyngolaryngectomy, and Conservative Laryngeal Surgery*. 2013th ed. *Complications in Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. Thieme Verlag; 2013
  53. Remacle M, Eckel HE. *Surgery of larynx and trachea*. Springer; 2010.
  54. Starmer HM, Tippett DC, Webster KT. Effects of laryngeal cancer on voice and swallowing. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008 Aug;41(4):793–818, vii.
  55. Murphy B, Deng J, Stavas M, Ganzer H, Epstein J. *Advances in Management of Complications for Head and Neck Cancer Therapy*. In 2016. p. 769–82.
  56. Manikantan K, Khode S, Sayed SI, Roe J, Nutting CM, Rhys-Evans P, et al. Dysphagia in head and neck cancer. *Cancer Treat Rev*. 2009 Dec;35(8):724–32.



57. Harris BN, Hoshal SG, Evangelista L, Kuhn M. Reconstruction technique following total laryngectomy affects swallowing outcomes. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020 Jul 20;5(4):703–7.
58. Ekberg O. *Dysphagia: Diagnosis and Treatment*. 2nd ed. Springer International Publishing; 2019.
59. Spasova B, Yordanova T, Sapundzhiev N, Chaushev B, Klisarova A. Dysphagia following a total laryngectomy. In: *Laryngo-Rhino-Otologie*. Georg Thieme Verlag KG; 2020
60. Walther EK. Deglutition disorders. *HNO*. 1998 Aug; 46(8):712–28.
61. Terlingen LT, Pilz W, Kuijer M, Kremer B, Baijens LW. Diagnosis and treatment of oropharyngeal dysphagia after total laryngectomy with or without pharyngoesophageal reconstruction: Systematic review. *Head Neck*. 2018;40(12):2733–48.
62. Oursin C, Pitzer G, Fournier P, Bongartz G, Steinbrich W. Anterior neopharyngeal pseudodiverticulum. A possible cause of dysphagia in laryngectomized patients. *Clin Imaging*. 1999;23(1):15–8.
63. Maclean J, Cotton S, Perry A. Dysphagia following a total laryngectomy: the effect on quality of life, functioning, and psychological well-being. *Dysphagia*. 2009 Sep;24(3):314–21.
64. Langmore S, Krisciunas G. Dysphagia After Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Etiology, Clinical Presentation, and Efficacy of Current Treatments. *Perspect Swallowing Swallowing Disord Dysphagia*. 2010 Jun 1;19:32–8.
65. Huh G, Ahn SH, Suk JG, Lee MH, Kim WS, Kwon SK, et al. Severe late dysphagia after multimodal treatment of stage III/IV laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2019 Nov 11;
66. Peponi E, Glanzmann C, Willi B, Huber G, Studer G. Dysphagia in head and neck cancer patients following intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiat Oncol Lond Engl*. 2011 Jan 5;6:1.
67. Timmermans AJ, Lansaat L, Kroon GJV, Hamming-Vrieze O, Hilgers FJM, van den Brekel MWM. Early oral intake after total laryngectomy does not increase pharyngocutaneous fistulization. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Feb 1;271(2):353–8.
68. Sousa AA, Porcaro-Salles JM, Soares JMA, de Moraes GM, Silva GS, Sepulcri RA, et al. Does early oral feeding increase the likelihood of salivary fistula after total laryngectomy? *J Laryngol Otol*. 2014 Apr 15;1–7.
69. Carsuzaa F, Capitaine AL, Ferrié JC, Apert V, Tonnerre D, Frasca D, et al. Pharyngocutaneous fistulas after total laryngectomy or pharyngolaryngectomy: Place of video-fluoroscopic swallowing study. *Head Neck*. 2020;42(12):3638–46.

70. Balfe DM, Koehler RE, Setzen M, Weyman PJ, Baron RL, Ogura JH. Barium examination of the esophagus after total laryngectomy. *Radiology*. 1982 May;143(2):501–8.
71. Krouse JH, Metson R. Barium swallow is a predictor of salivary fistula following laryngectomy. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 1992 Mar;106(3):254–7.
72. Galli J, Valenza V, Parrilla C, Galla S, Marchese M, Castaldi P, et al. Pharyngocutaneous fistula onset after total laryngectomy: scintigraphic analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009 Oct;29(5):242–4.
73. Mattioli F, Bettini M, Molteni G, Piccinini A, Valoriani F, Gabriele S, et al. Analysis of risk factors for pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy with particular focus on nutritional status. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015 Oct;35(4):243–8.
74. Spasova B. Фарингокутанна фистула след ларингектомия. *Мединфо*. 2018 Mar;2:18–21.
75. Chotipanich A, Wongmanee S. Incidence of Pharyngocutaneous Fistula After Total Laryngectomy and Its Relationship With the Shapes of Mucosa Closure: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2022 Sep;14(9):e28822.
76. Cavalot AL, Gervasio CF, Nazionale G, Albera R, Bussi M, Staffieri A, et al. Pharyngocutaneous fistula as a complication of total laryngectomy: review of the literature and analysis of case records. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2000 Nov;123(5):587–92.
77. Giordano AM, Cohen J, Adams GL. Pharyngocutaneous fistula after laryngeal surgery: the role of the barium swallow. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 1984 Feb;92(1):19–23.
78. Erdag MA, Arslanoglu S, Onal K, Songu M, Tuylu AO. Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy: multivariate analysis of risk factors. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2013 Jan;270(1):173–9.
79. Paydarfar JA, Birkmeyer NJ. Complications in Head and Neck Surgery: A Meta-analysis of Postlaryngectomy Pharyngocutaneous Fistula. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2006 Jan 1;132(1):67–72.
80. Klozar J, Cada Z, Koslabova E. Complications of total laryngectomy in the era of chemoradiation. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2012 Jan;269(1):289–93.
81. Walton B, Vellucci J, Patel PB, Jennings K, McCammon S, Underbrink MP. Post-Laryngectomy stricture and pharyngocutaneous fistula: Review of techniques in primary

- pharyngeal reconstruction in laryngectomy. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg.* 2018 Feb;43(1):109–16.
82. Dedivitis RA, Aires FT, Cernea CR, Brandão LG. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: systematic review of risk factors. *Head Neck.* 2015 Nov;37(11):1691–7.
  83. Начев Ив. Фарингокутанна фистула след ларингектомия. 2000;46–9.
  84. Aarts MCJ, Rovers MM, Grau C, Grolman W, van der Heijden GJM. Salvage laryngectomy after primary radiotherapy: what are prognostic factors for the development of pharyngocutaneous fistulae? *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2011 Jan;144(1):5–9.
  85. Boscolo-Rizzo P, De Cillis G, Marchiori C, Carpenè S, Da Mosto MC. Multivariate analysis of risk factors for pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2008 Aug;265(8):929–36.
  86. Coffey MM, Tolley N, Howard D, Drinnan M, Hickson M. An Investigation of the Post-laryngectomy Swallow Using Videofluoroscopy and Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing (FEES). *Dysphagia.* 2018;33(3):369–79.
  87. Kiong KL, Tan NC, Skanthakumar T, Teo CEH, Soo KC, Tan HK, et al. Salivary fistula: Blue dye testing as part of an algorithm for early diagnosis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2017 Oct 12;2(6):363–8.
  88. Dulguerov P, Alotaibi NH, Lambert S, Dulguerov N, Becker M. Open Maximal Mucosa-Sparing Functional Total Laryngectomy. *Front Surg.* 2017 Oct 12;4:60.
  89. Dedivitis R, Ribeiro K, Castro M, Nascimento P. Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2007 Feb;27(1):2–5.
  90. Mäkitie AA, Niemensivu R, Hero M, Keski-Säntti H, Bäck L, Kajanti M, et al. Pharyngocutaneous Fistula Following Total Laryngectomy: A Single Institution's 10-Year Experience. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2006 Dec;263(12):1127–30.
  91. Rothmeier N, Hoffmann TK, Lehnerdt G, Lang S, Mattheis S. [Surgical management of persisting fistulas after salvage-laryngectomy]. *Laryngorhinootologie.* 2013 Apr;92(4):236–43.
  92. Horgan EC, Dedo HH. Prevention of major and minor fistulae after laryngectomy. *The Laryngoscope.* 1979 Feb;89(2 Pt 1):250–60.
  93. Weber RS, Berkey BA, Forastiere A, Cooper J, Maor M, Goepfert H, et al. Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group trial 91-11. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Jan;129(1):44–9.

94. Cannon RB, Houlton JJ, Mendez E, Futran ND. Methods to reduce postoperative surgical site infections after head and neck oncology surgery. *Lancet Oncol.* 2017 Jul;18(7):e405–13.
95. Liang JW, Li ZD, Li SC, Fang FQ, Zhao YJ, Li YG. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: A systematic review and meta-analysis of risk factors. *Auris Nasus Larynx.* 2015 Oct;42(5):353–9.
96. Cecatto SB, Soares MM, Henriques T, Monteiro E, Moura CIFP. Predictive factors for the postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula development: systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80:167–77.
97. Sussman S, Philips R, Renslo B, Givens A, Swendseid B, Tassone P, et al. Effects of Prior Tracheostomy on Total Laryngectomy Outcomes. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2022 Aug 9;1945998221116761.
98. Nouraei S a. R, Dias A, Kanona H, Vokes D, O'Flynn P, Clarke PM, et al. Impact of the method and success of pharyngeal reconstruction on the outcome of treating laryngeal and hypopharyngeal cancers with pharyngolaryngectomy: A national analysis. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS.* 2017 May;70(5):628–38.
99. Kreuzer S, Schima W, Schober E, Strasser G, Denk DM, Swoboda H. [Postoperative complications after larynx resection: assessment with video-cinematography]. *Radiol.* 1998 Feb;38(2):109–16.
100. Edafe O, Tan ET, Jackson R, Sionis S, Balasubramanian SP, Beasley N. Evaluation of hypoparathyroidism following laryngectomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2023 Jan;105(1):62–7.
101. Kos MP, David EF, Mahieu HF. Anterograde-retrograde rendezvous approach for radiation-induced complete upper oesophageal sphincter stenosis: case report and literature review. *J Laryngol Otol.* 2011 Jul;125(7):761–4.
102. dos Santos Queija D, Portas JG, Dedivitis RA, Lehn CN, Barros APB. Swallowing and quality of life after total laryngectomy and pharyngolaryngectomy. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009 Jul 1;75(4):556–64.
103. Yabunaka K, Konishi H, Nakagami G, Matsuo J, Noguchi A, Sanada H. Videofluoroscopy-guided balloon dilatation for treatment of severe pharyngeal dysphagia. *Diagn Interv Radiol Ank Turk.* 2015;21(2):173–6.
104. Rubesin SE. Pharyngeal Morphology. In: Ekberg O. *Dysphagia: Diagnosis and Treatment.* Cham: Springer International Publishing; 2019 p. 351–84.
105. Jaber JJ, Greenbaum ES, Sappington JM, Burgette RC, Kramer SS, Borrowdale RW. Postlaryngectomy dysphagia masking as velopharyngeal insufficiency: a simple solution for an anterior neopharyngeal diverticulum. *Am J Otolaryngol.* 2012;33(3):367–9.

106. Anderson S, Hogan D, Panizza B. Causes and consequences of anterior pharyngeal pouch after total laryngectomy. *J Laryngol Otol*. 2014 Jul;128 Suppl 2:S39-42.
107. Carbo AI, Brown M, Nakroun N. Fluoroscopic Swallowing Examination: Radiologic Findings and Analysis of Their Causes and Pathophysiologic Mechanisms. *RadioGraphics*. 2021 Oct;41(6):1733–49.
108. Deschler DG, Blevins NH, Ellison DE. Postlaryngectomy dysphagia caused by an anterior neopharyngeal diverticulum. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 1996 Jul;115(1):167–9.
109. Mumovic G, Hocevar-Boltezar I. Olfaction and gustation abilities after a total laryngectomy. *Radiol Oncol*. 2014 Sep;48(3):301–6.
110. van Dam FS, Hilgers FJ, Emsbroek G, Touw FI, van As CJ, de Jong N. Deterioration of olfaction and gustation as a consequence of total laryngectomy. *The Laryngoscope*. 1999 Jul;109(7 Pt 1):1150–5.
111. Mirza N, Machtay M, Devine PA, Troxel A, Abboud SK, Doty RL. Gustatory impairment in patients undergoing head and neck irradiation. *The Laryngoscope*. 2008 Jan;118(1):24–31.
112. Wax MK, Touma BJ, Ramadan HH. Tracheostomal stenosis after laryngectomy: incidence and predisposing factors. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 1995 Sep;113(3):242–7.
113. De Virgilio A, Greco A, Gallo A, Martellucci S, Conte M, de Vincentiis M. Tracheostomal stenosis clinical risk factors in patients who have undergone total laryngectomy and adjuvant radiotherapy. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2013 Nov;270(12):3187–9.
114. Kuo M, Ho CM, Wei WI, Lam KH. Tracheostomal stenosis after total laryngectomy: an analysis of predisposing clinical factors. *The Laryngoscope*. 1994 Jan;104(1 Pt 1):59–63.
115. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer*. 2001 Dec 1;92(11):2892–7.
116. Yu D xin, Ma X xing, Zhang X ming, Wang Q, Li C fu. Morphological features and clinical feasibility of thoracic duct: detection with nonenhanced magnetic resonance imaging at 3.0 T. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2010 Jul;32(1):94–100.
117. Delaney SW, Shi H, Shokrani A, Sinha UK. Management of Chyle Leak after Head and Neck Surgery: Review of Current Treatment Strategies. *Int J Otolaryngol*. 2017;2017:8362874.
118. Inada, M., Nishimura, Y., Ishikura, S. et al. Organs-at-risk dose constraints in head and neck intensity-modulated radiation therapy using a dataset from a multi-institutional clinical trial

- (JCOG1015A1). *Radiat Oncol* 17, 133 (2022).
119. Vu KN, Day TA, Gillespie MB, Martin-Harris B, Sinha D, Stuart RK, et al. Proximal esophageal stenosis in head and neck cancer patients after total laryngectomy and radiation. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec.* 2008;70(4):229–35.
  120. Kweon S, Koo BS, Jee S. Change of Swallowing in Patients With Head and Neck Cancer After Concurrent Chemoradiotherapy. *Ann Rehabil Med.* 2016 Dec;40(6):1100–7.
  121. Smith RV, Kotz T, Beitler JJ, Wadler S. Long-term swallowing problems after organ preservation therapy with concomitant radiation therapy and intravenous hydroxyurea: initial results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Mar;126(3):384–9.
  122. Chase, Lawrence Philip et al. Radiation-induced Changes in the Epithelium of the Buccal Mucosa. *Journal of Dental Research* 40 (1961): 929 - 935.
  123. Arcuri MR, Schneider RL. The physiological effects of radiotherapy on oral tissue. *J Prosthodont Off J Am Coll Prosthodont.* 1992 Sep;1(1):37–41.
  124. Brown LR, Dreizen S, Handler S, Johnston DA. Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora. *J Dent Res.* 1975;54(4):740–50.
  125. Conger AD. Loss and Recovery of Taste Acuity in Patients Irradiated to the Oral Cavity. *Radiat Res.* 1973;53(2):338–47.
  126. Faustino ISP, Georgaki M, Santos-Silva AR, Vargas PA, Lopes MA. Head and neck radiotherapy leading to extensive late oral soft-tissue necrosis. *Oral Oncol.* 2022 Feb;125:105710.
  127. Yang B, Guo Q, Wang F, Cai K, Bao X, Chu J. A 80-gene set potentially predicts the relapse in laryngeal carcinoma optimized by support vector machine. *Cancer Biomark Sect Dis Markers.* 2017;19(1):65–73.
  128. Niemeyer JH, Balfe DM, Hayden RE. Neck evaluation with barium-enhanced radiographs and CT scans after supraglottic subtotal laryngectomy. *Radiology.* 1987 Feb;162(2):493–8.
  129. DiSantis DJ, Balfe DM, Hayden RE, Sagel SS, Sessions D, Lee JK. The neck after total laryngectomy: CT study. *Radiology.* 1984 Dec;153(3):713–7.
  130. Mesolella M, Evangelista A, Allosso S, Matano E, Motta G, Motta G. New Therapeutic Strategies in the Treatment of Stomal Recurrence After Total Laryngectomy: Role of Immunotherapy. *Ear Nose Throat J.* 2022 Sep 21;01455613221121237.
  131. Keim WF, Shapiro MJ, Rosin HD. Study of postlaryngectomy stomal recurrence. *Arch Otolaryngol Chic Ill* 1960. 1965 Feb;81:183–6.
  132. Mei J, Huang Z, Wu K, Zhao Y, Yang J, Liu Y. Risk Factors of Stomal Recurrence After Laryngectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017

Sep;126(9):654–68.

133. Liang J, Zhu X, Zeng W, Yu T, Fang F, Zhao Y. Which risk factors are associated with stomal recurrence after total laryngectomy for laryngeal cancer? A meta-analysis of the last 30 years. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86(4):502–12.
134. Kowalski LP, Rinaldo A, Robbins KT, Pellitteri PK, Shaha AR, Weber RS, et al. Stomal recurrence: pathophysiology, treatment and prevention. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2003 Apr;123(3):421–32.
135. Pizzorni N, Schindler A, Castellari M, Fantini M, Crosetti E, Succo G. Swallowing Safety and Efficiency after Open Partial Horizontal Laryngectomy: A Videofluoroscopic Study. *Cancers*. 2019 Apr 17;11(4).
136. Coffey M, Tolley N. Swallowing after laryngectomy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Jun;23(3):202–8.
137. Jones B. *Normal and Abnormal Swallowing: Imaging in Diagnosis and Therapy*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 2003
138. Leopold NA, Kagel MC. Prepharyngeal dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia*. 1996;11(1):14–22.
139. Schröter-Morasch H. Klinische Untersuchung der am Schluckvorgang beteiligten Organe. 1993;73–108.
140. Shaker R, Easterling C, Belafsky PC, Postma GN. *Manual of Diagnostic and Therapeutic Techniques for Disorders of Deglutition*. New York: Springer-Verlag; 2013
141. Zhang T, Szczesniak M, Maclean J, Bertrand P, Wu PI, Omari T, et al. Biomechanics of Pharyngeal Deglutitive Function following Total Laryngectomy. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2016 Aug;155(2):295–302.
142. Schuman AD, Birkeland AC, Farlow JL, Lyden T, Blakely A, Spector ME, et al. Predictors of Stricture and Swallowing Function Following Salvage Laryngectomy. *The Laryngoscope*. 2021;131(6):1229–34.
143. Martin-Harris B, Logemann JA, McMahon S, Schleicher M, Sandidge J. Clinical utility of the modified barium swallow. *Dysphagia*. 2000;15(3):136–41.
144. Nikolov B, Dimitrova N, Todorova B, Sapundzhiev N. The role of videofluoroscopic swallow examination after total laryngectomy. *Scr Sci Vox Stud*. 2018 Apr 12;2(0):108.
145. van As CJ, Op de Coul BM, van den Hoogen FJ, Koopmans-van Beinum FJ, Hilgers FJ. Quantitative videofluoroscopy: a new evaluation tool for tracheoesophageal voice production. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Feb;127(2):161–9.
146. Tićac R, Candrić B, Juranić J, Pavelić G, Pedisić D, Pusić M, et al. The role of

- videofluoroscopy and ultrasound in assessing pharyngoesophageal muscle tone after laryngectomy. *Coll Antropol.* 2012 Nov;36 Suppl 2:125–8.
147. Narayan M, Limbachiya S, Balasubramanian D, Subramaniam N, Thankappan K, Iyer S. Efficacy of small-volume gastrografin videofluoroscopic screening for detecting pharyngeal leaks following total laryngectomy. *J Laryngol Otol.* 2020 Apr;134(4):350–3.
  148. Molfenter SM, Brates D, Herzberg E, Noorani M, Lazarus C. The Swallowing Profile of Healthy Aging Adults: Comparing Noninvasive Swallow Tests to Videofluoroscopic Measures of Safety and Efficiency. *J Speech Lang Hear Res JSLHR.* 2018 Jul 13;61(7):1603–12.
  149. Kreuzer SH, Schima W, Schober E, Pokieser P, Kofler G, Lechner G, et al. Complications after laryngeal surgery: videofluoroscopic evaluation of 120 patients. *Clin Radiol.* 2000 Oct;55(10):775–81.
  150. Nayar RC, Sharma VP, Arora MM. A study of the pharynx after laryngectomy. *J Laryngol Otol.* 1984 Aug;98(8):807–10.
  151. Maclean J, Cotton S, Perry A. Post-laryngectomy: it's hard to swallow: an Australian study of prevalence and self-reports of swallowing function after a total laryngectomy. *Dysphagia.* 2009 Jun;24(2):172–9.
  152. Ward EC, Bishop B, Frisby J, Stevens M. Swallowing outcomes following laryngectomy and pharyngolaryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Feb;128(2):181–6.
  153. Kirchner JA, Scatliff JH. Disabilities resulting from healed salivary fistula. *Arch Otolaryngol Chic Ill 1960.* 1962 Jan;75:46–54.
  154. Francis DO, Weymuller EA, Parvathaneni U, Merati AL, Yueh B. Dysphagia, stricture, and pneumonia in head and neck cancer patients: does treatment modality matter? *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2010 Jun;119(6):391–7.
  155. Martin -Harris Bonnie, Canon CL, Bonilha HS, Murray J, Davidson K, Lefton -Greif Maureen A. Best Practices in Modified Barium Swallow Studies. *Am J Speech Lang Pathol.* 2020 Jul 10;29(2S):1078–93.
  156. Wallace T. The History of the Modified Barium Swallow Study. 2019 July. *Dysphagia Ramblings.*
  157. Lazarus C, Pauloski B. The ASHA Leader. American Speech-Language-Hearing Association; 2018. Jeri Logemann's Legacy.
  158. Linden P. Videofluoroscopy in the rehabilitation of swallowing dysfunction. *Dysphagia.* 1989 Dec 1;3(4):189–91.
  159. Siebens AA, Linden P. Dynamic imaging for swallowing reeducation. *Gastrointest Radiol.* 1985 Dec 1;10(1):251–3.



160. Martin-Harris B, Jones B. The Videofluorographic Swallowing Study. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008 Nov;19(4):769–85.
161. Levine MS, Rubesin SE. History and Evolution of the Barium Swallow for Evaluation of the Pharynx and Esophagus. *Dysphagia*. 2017 Feb;32(1):55–72.
162. Desuter G. Oropharyngeal Dysphagia Videoendoscopy-Guided Work-up and Management: Videoendoscopy-Guided Work-up and Management. 2019.
163. Иванова Н, Иванова С, Чаушев Б. Качество на образа при рентгенова диагностика – от какво се определя? In: Качество на образа при рентгенова диагностика – от какво се определя? Sofia; 2016.
164. McConnel FM, Mendelsohn MS, Logemann JA. Examination of swallowing after total laryngectomy using manofluorography. *Head Neck Surg*. 1986;9(1):3–12.
165. Swanson JO, Levine MS, Redfern RO, Rubesin SE. Usefulness of high-density barium for detection of leaks after esophagogastrectomy, total gastrectomy, and total laryngectomy. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Aug;181(2):415–20.
166. White HN, Golden B, Sweeny L, Carroll WR, Magnuson JS, Rosenthal EL. Assessment and incidence of salivary leak following laryngectomy. *The Laryngoscope*. 2012 Aug;122(8):1796–9.
167. Kramp B, Dommerich S. Tracheostomy cannulas and voice prosthesis. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Mar 10;8:Doc05.
168. Lorenz KJ. Rehabilitation after Total Laryngectomy—A Tribute to the Pioneers of Voice Restoration in the Last Two Centuries. *Front Med*. 2017 Jun 26;4:81.
169. Conley JJ, Deamesti F, Pierce MK. A new surgical technique for the vocal rehabilitation of the laryngectomized patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1958 Sep;67(3):655–64.
170. Komorn RM. Laryngectomy and surgical vocal rehabilitation. *AORN J*. 1973 Jun 1;17(6):73–9.
171. Calcaterra TC, Jafek BW. Tracheo-esophageal shunt for speech rehabilitation after total laryngectomy. *Arch Otolaryngol Chic Ill* 1960. 1971 Aug;94(2):124–8.
172. Komorn RM. Vocal rehabilitation in the laryngectomized patient with a tracheoesophageal shunt. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1974;83(4):445–51.
173. Sapundzhiev N, Nikiforova L, Asenov A. Speech rehabilitation after total laryngectomy with voice prostheses: phonatory results. *Varna Med Forum*. 2021 Oct 20;10(2):80–4.
174. Juarbe C, Shemen L, Wang R, Anand V, Eberle R, Sirovatka A, et al. Tracheoesophageal puncture for voice restoration after extended laryngopharyngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989 Mar;115(3):356–9.

175. Maves MD, Lingeman RE. Primary vocal rehabilitation using the Blom-Singer and Panje voice prostheses. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1982;91(4 Pt 1):458–60.
176. Brown DH, Hilgers FJM, Irish JC, Balm AJM. Postlaryngectomy voice rehabilitation: state of the art at the millennium. *World J Surg*. 2003 Jul;27(7):824–31.
177. Guttman D, Mizrachi A, Hadar T, Bachar G, Hamzani Y, Marx S, et al. Post-laryngectomy voice rehabilitation: comparison of primary and secondary tracheoesophageal puncture. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2013 Sep;15(9):497–9.
178. Emerick KS, Tomycz L, Bradford CR, Lyden TH, Chepeha DB, Wolf GT, et al. Primary versus secondary tracheoesophageal puncture in salvage total laryngectomy following chemoradiation. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2009 Mar;140(3):386–90.
179. Op de Coul BM, Hilgers FJ, Balm AJ, Tan IB, van den Hoogen FJ, van Tinteren H. A decade of postlaryngectomy vocal rehabilitation in 318 patients: a single Institution's experience with consistent application of provox indwelling voice prostheses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Nov;126(11):1320–8.
180. Chakravarty PD, McMurrin AEL, Banigo A, Shakeel M, Ah-See KW. Primary versus secondary tracheoesophageal puncture: systematic review and meta-analysis. *J Laryngol Otol*. 2018 Jan;132(1):14–21.
181. Scherl C, Kauffels J, Schützenberger A, Döllinger M, Bohr C, Dürr S, et al. Secondary Tracheoesophageal Puncture After Laryngectomy Increases Complications With Shunt and Voice Prosthesis. *The Laryngoscope*. 2020 Dec;130(12):E865–73.
182. Yang S, Bunn C, Kramer S, Thorpe E. The Dynamic Tracheoesophageal Prosthesis Length. *J Voice Off J Voice Found*. 2021 May 20;S0892-1997(21)00120-X.
183. Sidell D, Shamouelian D, Erman A, Gerratt BR, Chhetri D. Improved tracheoesophageal prosthesis sizing in office-based tracheoesophageal puncture. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010 Jan;119(1):37–41.
184. Sayed S, Chaukar D, Chaturvedi P, Pai P, Pantvaidya G, Deshmukh A, et al. Intraoperative Tracheoesophageal Partywall Thickness (PWT) Measurement in Laryngectomy Patients Using Modified PROVOX Guidewire. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg Off Publ Assoc Otolaryngol India*. 2013 Jan;65(1):71–5.
185. Evangelista LM, Andrews T, Bayoumi A, Kuhn MA, Nativ-Zeltzer N, Belafsky PC. Endoscopic visualization for tracheoesophageal puncture tract sizing. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2021 Jun;141(6):635–9.
186. Jiang N, Kearney A, Damrose EJ. Tracheoesophageal fistula length decreases over time. *Eur*

- Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg. 2016 Jul;273(7):1819–24.
187. Lewin JS, Baumgart LM, Barrow MP, Hutcheson KA. Device Life of the Tracheoesophageal Voice Prosthesis Revisited. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* 2017 Jan 1;143(1):65–71.
  188. Tao TY, Menias CO, Herman TE, McAlister WH, Balfe DM. Easier to swallow: pictorial review of structural findings of the pharynx at barium pharyngography. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2013 Dec;33(7):e189-208.
  189. Sapundzhiev NR, Asenov AG, Spasova B, Genova PS, Davidov GI, Ivanova D. How I do it: modified Lichtenberger-Brown tracheoesophageal puncture procedure. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2022 Jun 6;51(1):24.
  190. Hoffman T., Iseli T. A., Karnell L.H., McCulloch T.M., Buatti J. M., Funk G. Management of Early Glottic Cancer. *Ento Key.* 2016.
  191. American Cancer Society. Laryngeal Cancer Staging. 2021 January
  192. Megwalu UC, Sikora AG. Survival outcomes in advanced laryngeal cancer. *JAMA Otolaryngol- Head Neck Surg.* 2014 Sep;140(9):855–60.
  193. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Dec 20;31(36):4550–9.
  194. Rzepakowska A, Żurek M, Niemczyk K. Review of recent treatment trends of laryngeal cancer in Poland: a population-based study. *BMJ Open.* 2021 Apr 1;11(4):e045308.
  195. Luria L, Cardoza-Favarato G. Human Papillomavirus. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
  196. Sessions DG, Lenox J, Spector GJ, Newland D, Simpson J, Haughey BH, et al. Management of T3N0M0 glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *The Laryngoscope.* 2002 Jul;112(7 Pt 1):1281–8.
  197. Spector JG, Sessions DG, Lenox J, Simpson J. Management of T3N1 glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *The Laryngoscope.* 2006 Jan;116(1):106–10.
  198. Obid R, Redlich M, Tomeh C. The Treatment of Laryngeal Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* 2019 Feb;31(1):1–11.
  199. Cohen J. I., Clayman G. L. *Atlas of Head and Neck Surgery - 1st Edition.* 2011 July
  200. Harrison L. B.; Sessions R. B.; Kies M. S. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach.* 4-th ed. Lippincott Williams & Wilkins (LWW) 2013
  201. Cavalot AL, Ricci E, Schindler A, Roggero N, Albera R, Utari C, et al. The importance of preoperative swallowing therapy in subtotal laryngectomies. *Otolaryngol Neck Surg.* 2009 Jun

- 1;140(6):822–5.
202. Kothari P, Trinitade A, Hewitt RJD, Singh A, O’Flynn P. The follow-up of patients with head and neck cancer: an analysis of 1,039 patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2011 Aug;268(8):1191–200.
  203. León X, Martínez V, López M, García J, Quer M. Risk of third and fourth tumors in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2010 Nov;32(11):1467–72.
  204. Dodds WJ, Stewart ET, Logemann JA. Physiology and radiology of the normal oral and pharyngeal phases of swallowing. *AJR Am J Roentgenol.* 1990 May;154(5):953–63.
  205. Dodds WJ, Logemann JA, Stewart ET. Radiologic assessment of abnormal oral and pharyngeal phases of swallowing. *AJR Am J Roentgenol.* 1990 May;154(5):965–74.
  206. Jones B. The pharynx. Disorders of function. *Radiol Clin North Am.* 1994 Nov;32(6):1103–15.
  207. Rubesin SE. The pharynx. Structural disorders. *Radiol Clin North Am.* 1994 Nov;32(6):1083–101.
  208. American College of Radiology. (2017). ACR-SPR practice parameter for the performance of the modified barium swallow.
  209. Kendall KA, Ellerston J, Heller A, Houtz DR, Zhang C, Presson AP. Objective Measures of Swallowing Function Applied to the Dysphagia Population: A One Year Experience. *Dysphagia.* 2016 Aug;31(4):538–46.
  210. Wuttge-Hannig A, Hannig C. The Postoperative Pharynx and Larynx. In: Ekberg O, editor. *Dysphagia.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 633–47.
  211. Maclean J, Szczesniak M, Cotton S, Cook I, Perry A. Impact of a Laryngectomy and Surgical Closure Technique on Swallow Biomechanics and Dysphagia Severity. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2011 Jan 1;144:21–8.
  212. Samlan RA, Webster KT. Swallowing and speech therapy after definitive treatment for laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 2002 Oct;35(5):1115–33.
  213. Harris RL, Grundy A, Odutoye T. Radiologically guided balloon dilatation of neopharyngeal strictures following total laryngectomy and pharyngolaryngectomy: 21 years’ experience. *J Laryngol Otol.* 2010 Feb;124(2):175–9.
  214. Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE, et al. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 May 1;53(1):23–8.
  215. Lazarus CL, Logemann JA, Pauloski BR, Colangelo LA, Kahrilas PJ, Mittal BB, et al.

- Swallowing disorders in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and adjuvant chemotherapy. *The Laryngoscope*. 1996 Sep;106(9 Pt 1):1157–66.
216. Christianen MEMC, Verdonck-de Leeuw IM, Doornaert P, Chouvalova O, Steenbakkers RJHM, Koken PW, et al. Patterns of long-term swallowing dysfunction after definitive radiotherapy or chemoradiation. *Radiother Oncol*. 2015 Oct 1;117(1):139–44.
  217. Moses BL, Eisele DW, Jones B. Radiologic assessment of the early postoperative total-laryngectomy patient. *The Laryngoscope*. 1993 Oct;103(10):1157–60.
  218. Casasayas M, Sansa A, García-Lorenzo J, Venegas MDP, Quer M, León X. Pharyngocutaneous fistula in irradiated patients: systematic review and our experience. *J Laryngol Otol*. 2022 Nov;136(11):1027–33.
  219. Avci H, Karabulut B. Is It Important Which Suturing Technique Used for Pharyngeal Mucosal Closure in Total Laryngectomy? Modified Continuous Connell Suture May Decrease Pharyngocutaneous Fistula. *Ear Nose Throat J*. 2020 Dec 1;99(10):664–70.
  220. Haksever M, Akduman D, Aslan S, Solmaz F, Ozmen S. Modified Continuous Mucosal Connell Suture for the Pharyngeal Closure After Total Laryngectomy: Zipper Suture. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2015 Sep;8(3):281–8.
  221. Wang CP, Tseng TC, Lee RC, Chang SY. The techniques of nonmuscular closure of hypopharyngeal defect following total laryngectomy: the assessment of complication and pharyngoesophageal segment. *J Laryngol Otol*. 1997 Nov;111(11):1060–3.
  222. Singer MI, Blom ED. Selective myotomy for voice restoration after total laryngectomy. *Arch Otolaryngol Chic Ill 1960*. 1981 Nov;107(11):670–3.
  223. Singer MI, Blom ED, Hamaker RC. Further experience with voice restoration after total laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1981;90(5 Pt 1):498–502.
  224. Thrasyvoulou G, Vlastarakos PV, Thrasyvoulou M, Sismanis A. Horizontal (vs. Vertical) Closure of the Neo-pharynx is Associated with Superior Postoperative Swallowing after Total Laryngectomy. *Ear Nose Throat J*. 2018 Apr 1;97(4–5):E31–5.
  225. Sarkar S, Mehta SA, Tiwari J, Mehta AR, Mehta MS. Complications following surgery for cancer of the larynx and pyriform fossa. *J Surg Oncol*. 1990 Apr;43(4):245–9.
  226. Teixeira S, Costa J, Bartosch I, Correia B, Silva Á. Management of Pharyngocutaneous Fistula With Negative-Pressure Wound Therapy. *J Craniofac Surg*. 2017 Jun;28(4):e364–7.
  227. Qureshi SS, Chaturvedi P, Pai PS, Chaukar DA, Deshpande MS, Pathak KA, et al. A prospective study of pharyngocutaneous fistulas following total laryngectomy. *J Cancer Res Ther*. 2005 Mar;1(1):51–6.
  228. Hemdan A, Abo-Samra M, Moneir W, Salem MA. Nutritional predictors of pharyngocutaneous

- fistula after total laryngectomy: A multivariate analytic study in a single institution. *Auris Nasus Larynx*. 2022 Jun;49(3):454–9.
229. Morton RP, Mehanna H, Hall FT, McIvor NP. Prediction of pharyngocutaneous fistulas after laryngectomy. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2007 Apr;136(4 Suppl):S46-49.
  230. Singh R, Karantanis W, Fadhil M, Dow C, Fuzi J, Robinson R, et al. Meta-analysis on the rate of pharyngocutaneous fistula in early oral feeding in laryngectomy patients. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(1):102748.
  231. Kishikova L, Fleming JC. Oral feeding following laryngectomy: Early or delayed? *Int J Surg*. 2014 Nov 1;12(11):1137–40.
  232. Milinis K, Gaskell P, Lau A, Lancaster J, Jones T. Early versus late oral feeding following total (pharyngo)laryngectomy: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2021 Apr;43(4):1359–68.
  233. Yi X, Hu C, Peng Y, Wen Z, Li X, Ye L, et al. Meta-analysis on the safety and efficacy of early oral feeding after total laryngectomy. *J BUON Off J Balk Union Oncol*. 2021;26(5):2019–25.
  234. Kirchner JA, Scatliff JH, Dey FL, Shedd DP. The pharynx after laryngectomy. Changes in its structure and function. *The Laryngoscope*. 1963 Jan;73:18–33.
  235. van der Kamp MF, Rinkel RNPM, Eerenstein SEJ. The influence of closure technique in total laryngectomy on the development of a pseudo-diverticulum and dysphagia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(4):1967–73.
  236. McConnel FM, Duck SW, Hester TR. Hypopharyngeal stenosis. *The Laryngoscope*. 1984 Sep;94(9):1162–4.
  237. Petersen JF, Pézier TF, van Dieren JM, van der Noort V, van Putten T, Bril SI, et al. Dilation after laryngectomy: Incidence, risk factors and complications. *Oral Oncol*. 2019 Apr;91:107–12.
  238. Kaplan JN, Dobie RA, Cummings CW. The incidence of hypopharyngeal stenosis after surgery for laryngeal cancer. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 1981;89(6):956–9.
  239. Szczesniak MM, Maclean J, O'Hare J, Humbert I, Wu PI, Quon H, et al. Videofluoroscopic Swallow Examination Does Not Accurately Detect Cricopharyngeal Radiation Strictures. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2016 Sep;155(3):462–5.
  240. Zhao G, Ren J, Duan X, Zhang W, Li F, Han X. Clinical Efficacy of Stent in Patients with Cervical Esophageal and/or Hypopharyngeal Stenosis after Total Laryngectomy. *Otolaryngol-*

- Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. 2020 May;162(5):776–9.
241. Móricz P, Gerlinger I, Solt J, Somogyvári K, Pytel J. Voice prosthesis insertion after endoscopic balloon-catheter dilatation in case of a stenotic hypopharyngo-oesophageal junction. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2007 Dec;264(12):1441–5.
  242. Silvain C, Barrioz T, Besson I, Babin P, Fontanel JP, Daban A, et al. Treatment and long-term outcome of chronic radiation esophagitis after radiation therapy for head and neck tumors. A report of 13 cases. *Dig Dis Sci.* 1993 May;38(5):927–31.
  243. Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U, Antoine JE. Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies: quality of life issues. *Cancer.* 2002 Feb 15;94(4):1131–41.
  244. Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA, Larto MA, Saxton JP, Lavertu P. Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube? *Cancer.* 2001 May 1;91(9):1785–90.
  245. Lee WT, Akst LM, Adelstein DJ, Saxton JP, Wood BG, Strome M, et al. Risk factors for hypopharyngeal/upper esophageal stricture formation after concurrent chemoradiation. *Head Neck.* 2006 Sep;28(9):808–12.
  246. Laurell G, Kraepelien T, Mavroidis P, Lind BK, Fernberg JO, Beckman M, et al. Stricture of the proximal esophagus in head and neck carcinoma patients after radiotherapy. *Cancer.* 2003 Apr 1;97(7):1693–700.
  247. Cates DJ, Evangelista LM, Belafsky PC. Effect of Pretreatment Dysphagia on Postchemoradiation Swallowing Function in Head and Neck Cancer. *Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2022 Mar;166(3):506–10.
  248. Starck E, Paolucci V, Herzer M, Crummy AB. Esophageal stenosis: treatment with balloon catheters. *Radiology.* 1984 Dec;153(3):637–40.
  249. Saeed ZA, Winchester CB, Ferro PS, Michaletz PA, Schwartz JT, Graham DY. Prospective randomized comparison of polyvinyl bougies and through-the-scope balloons for dilation of peptic strictures of the esophagus. *Gastrointest Endosc.* 1995 Mar;41(3):189–95.
  250. Hernandez LV, Jacobson JW, Harris MS. Comparison among the perforation rates of Maloney, balloon, and savyary dilation of esophageal strictures. *Gastrointest Endosc.* 2000 Apr;51(4 Pt 1):460–2.
  251. McLean GK, LeVeen RF. Shear stress in the performance of esophageal dilation: comparison of balloon dilation and bougienage. *Radiology.* 1989 Sep;172(3 Pt 2):983–6.
  252. Whitworth PW, Richardson RL, Larson GM. Balloon dilatation of anastomotic strictures. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 1988 Jun;123(6):759–62.

253. Ikeya T, Ohwada S, Ogawa T, Tanahashi Y, Takeyoshi I, Koyama T, et al. Endoscopic balloon dilation for benign esophageal anastomotic stricture: factors influencing its effectiveness. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(26):959–66.
254. Chiu YC, Hsu CC, Chiu KW, Chuah SK, Changchien CS, Wu KL, et al. Factors influencing clinical applications of endoscopic balloon dilation for benign esophageal strictures. *Endoscopy*. 2004 Jul;36(7):595–600.
255. Wu PI, Szczesniak MM, Fox DA, Maclean J, Blom ED, Cook IJ. Novel Therapeutic Strategy for Pharyngoesophageal Stricture following Total Laryngectomy. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2019 Mar;160(3):567–9.
256. Wu C, Li F, Niu G, Chen X. PET Imaging of Inflammation Biomarkers. *Theranostics*. 2013 Jun 24;3(7):448–66.
257. Kwee TC, Cheng G, Lam MGEH, Basu S, Alavi A. SUVmax of 2.5 should not be embraced as a magic threshold for separating benign from malignant lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Oct 1;40(10):1475–7.
258. Pijl JP, Nienhuis PH, Kwee TC, Glaudemans AWJM, Slart RHJA, Gormsen LC. Limitations and Pitfalls of FDG-PET/CT in Infection and Inflammation. *Semin Nucl Med*. 2021 Nov 1;51(6):633–45.
259. Greven KM, Williams DW, McGuirt WF, Harkness BA, D'Agostino RB, Keyes JW, et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2001 Nov;23(11):942–6.
260. Allen J, Dewan K, Herbert H, Randall DR, Starmer H, Stein E. Aspects of the assessment and management of pharyngoesophageal dysphagia. *Ann N Y Acad Sci*. 2020 Dec;1482(1):5–15.
261. Samanci C, Onal Y, Korman U. Videofluoroscopic and Manometric Evaluation of Oropharyngeal and Esophageal Motility Disorders. *Curr Med Imaging Rev*. 2020;16(1):65–9.
262. Stroudley J, Walsh M. Radiological assessment of dysphagia in Parkinson's disease. *Br J Radiol*. 1991 Oct;64(766):890–3.
263. Montesi A, Pesaresi A, Cavalli ML, Ripa G, Candela M, Gabrielli A. Oropharyngeal and esophageal function in scleroderma. *Dysphagia*. 1991;6(4):219–23.
264. Theunissen EAR, Timmermans AJ, Zuur CL, Hamming-Vrieze O, Paul de Boer J, Hilgers FJM, et al. Total laryngectomy for a dysfunctional larynx after (chemo)radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Jun;138(6):548–55.
265. Loré JM, Klotch DW, Lee KY. One-stage reconstruction of the hypopharynx using myomucosal tongue flap and dermal graft. *Am J Surg*. 1982 Oct;144(4):473–6.
266. Clevens RA, Esclamado RM, Hartshorn DO, Lewin JS. Voice rehabilitation after total



- laryngectomy and tracheoesophageal puncture using nonmuscle closure. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1993 Oct;102(10):792–6.
267. Eadie TL, Bowker BC. Coping and quality of life after total laryngectomy. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2012 Jun;146(6):959–65.
268. Perry A, Casey E, Cotton S. Quality of life after total laryngectomy: functioning, psychological well-being and self-efficacy. *Int J Lang Commun Disord*. 2015 Jul;50(4):467–75.
269. Roick J, Keszte J, Danker H, Meister EF, Vogel HJ, Jenzewski EM, et al. [Social integration and its relevance for quality of life after laryngectomy]. *Laryngorhinootologie*. 2014 May;93(5):321–6.
270. Chen AM, Daly ME, Vazquez E, Courquin J, Luu Q, Donald PJ, et al. Depression among long-term survivors of head and neck cancer treated with radiation therapy. *JAMA Otolaryngol--Head Neck Surg*. 2013 Sep;139(9):885–9.
271. Kazi R, De Cordova J, Kanagalingam J, Venkitaraman R, Nutting CM, Clarke P, et al. Quality of life following total laryngectomy: assessment using the UW-QOL scale. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec*. 2007;69(2):100–6.
272. Debry C, Dupret-Bories A, Vrana NE, Hemar P, Lavalle P, Schultz P. Laryngeal replacement with an artificial larynx after total laryngectomy: the possibility of restoring larynx functionality in the future. *Head Neck*. 2014 Nov;36(11):1669–73.
273. Damsté PH. Methods of restoring the voice after laryngectomy. *The Laryngoscope*. 1975 Apr;85(4):649–55.
274. Blom ED. Current status of voice restoration following total laryngectomy. *Oncol Williston Park N*. 2000 Jun;14(6):915–22; discussion 927-928, 931.
275. Singer S, Wollbrück D, Dietz A, Schock J, Pabst F, Vogel HJ, et al. Speech rehabilitation during the first year after total laryngectomy. *Head Neck*. 2013 Nov;35(11):1583–90.
276. Law IKY, Ma EPM, Yiu EML. Speech Intelligibility, Acceptability, and Communication-Related Quality of Life in Chinese Alaryngeal Speakers. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2009 Jul 1;135(7):704–11.
277. Traditional Speech Options for Laryngectomees Compared with UltraVoice Plus. *Artificial Larynx - Voice Box Device for Laryngectomees*.
278. Martins de Sousa M, Matos R, Vilarinho H, Santos M, Silveira H. Voice rehabilitation with voice prosthesis: Long term results, complications and risk factors. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2022;73(4):219–24.
279. Sayed SI, Manikantan K, Khode S, Jagade M, Kasbekar VG, Shah R, et al. Tracheoesophageal party wall thickness in laryngectomised patients in India: implications for surgical

- voice restoration. *J Surg Oncol*. 2010 Jan 1;101(1):78–83.
280. Janke M, Diener L. EMG-to-Speech: Direct Generation of Speech From Facial Electromyographic Signals. *IEEEACM Trans Audio Speech Lang Process*. 2017 Dec;25(12):2375–85.
281. Diener L, Janke M, Schultz T. Direct conversion from facial myoelectric signals to speech using Deep Neural Networks. In: 2015 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN). Killarney, Ireland: IEEE; 2015. p. 1–7.
282. Bocquelet F, Hueber T, Girin L, Savariaux C, Yvert B. Real-Time Control of an Articulatory-Based Speech Synthesizer for Brain Computer Interfaces. *PLoS Comput Biol*. 2016 Nov;12(11):e1005119.
283. Schönle PW, Gräbe K, Wenig P, Höhne J, Schrader J, Conrad B. Electromagnetic articulography: Use of alternating magnetic fields for tracking movements of multiple points inside and outside the vocal tract. *Brain Lang*. 1987;31(1):26–35.
284. Hueber T, Benaroya EL, Chollet G, Denby B, Dreyfus G, Stone M. Development of a Silent Speech Interface Driven by Ultrasound and Optical Images of the Tongue and Lips. *Speech Commun*. 2010 Feb;52(4):288.
285. Wand M, Koutník J, Schmidhuber J. Lipreading with Long Short-Term Memory. *arXiv*; 2016.
286. Econ ME, Soriano RG. PHONETOVOX: A Novel Prototype Device for Alaryngeal Speech. *Philipp J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Nov. 13
287. Ahmadi F, Noorian F, Novakovic D, Schaik A van. A pneumatic Bionic Voice prosthesis—Pre-clinical trials of controlling the voice onset and offset. *Plos one*. 2018 Feb 21;13(2):e0192257.
288. Pou AM. Tracheoesophageal voice restoration with total laryngectomy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004 Jun;37(3):531–45.
289. Spasova B, Sapundzhiev N, Ivanova D, Balev B, Valkadinov I. Videofluoroscopic follow up of the neohypopharynx in laryngectomized patients after radiotherapy. In: *Laryngo-Rhino-Otologie*. Georg Thieme Verlag KG; 2019 p. 10855.
290. Hutcheson KA, Lewin JS, Sturgis EM, Risser J. Outcomes and adverse events of enlarged tracheoesophageal puncture after total laryngectomy. *The Laryngoscope*. 2011 Jul;121(7):1455–61.

## 10. Публикации и научни съобщения свързани с дисертационния труд

### 10.1. Публикации

1. How I do it: modified Lichtenberger-Brown tracheoesophageal puncture procedure. Sapundzhiev NR, Asenov AG, **Spasova B**, Genova PS, Davidov GI, Ivanova D. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 Jun 6;51(1):24. doi: 10.1186/s40463-022-00571-z.
2. Endoscopic Repair of Pharyngocutaneous Fistula Following Laryngectomy. Sapundzhiev N, Nikiforova L, **Spasova B**, Ivanova D, Balev B. Cureus 11(10): e5871. doi:10.7759/cureus.5871
3. Фарингокутанна фистула след ларингектомия. **Спасова Б.**, Иванова Д., Сапунджиев Н. MedInfo, Брой 02, Година VIII, март 2018.

### 10.2. Научни съобщения

1. Dysphagia following a total laryngectomy. **Spasova B**, Yordanova T, Sapundzhiev N et al. Laryngo-Rhino-Otologie 2020; 99(S02): 413 - 414. doi:10.1055/s-0040-1711469
2. 18 F-FDG PET/CT as a screening method for detecting second primary malignancy in patients with head and neck cancer. Yordanova T, Chaushev B, Sapundzhiev N, **Spasova B**, Klisarova A. Laryngo-Rhino-Otologie 2020; 99(S02): 160 - 161. doi:10.1055/s-0040-1711017
3. Videofluoroscopic follow up of the neohypopharynx in laryngectomized patients after radiotherapy. **Spasova B**, Sapundzhiev N, Ivanova D et al. Laryngo-Rhino-Otologie 2019; 98(S02): 273 - 273. doi:10.1055/s-0039-1686079
4. Early videofluoroscopy after laryngectomy. **Spasova B**, Sapundzhiev N, Nikiforova L et al. Laryngo-Rhino-Otologie 2018; 97(S02): 132 - 132. doi:10.1055/s-0038-1640169
5. The role of videofluoroscopic swallow examination after total laryngectomy. Nikolov B, Dimitrova N, **Spasova B**, Sapundzhiev N. Black Sea Symposium for Young Scientists in Biomedicine. Varna, Bulgaria. 12-15 April 2018.
6. Head and neck cancer demographics. Matev B, **Spasova B**, Stoyanov G, Dzhankov D, Sapundzhiev N. Black Sea Symposium for Young Scientists in Biomedicine. Varna, Bulgaria. 12-15 April 2018.

## Приложение

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ВАРНА  
„Проф. д-р Параскев Стоянов“  
Ул. „Марин Дринов“ 55, Варна 9002, България  
Тел. : 052/ 65 00 57, Факс: 052/ 65 00 19  
e-mail: uni@mu-varna.bg, www.mu-varna.bg



MEDICAL UNIVERSITY - VARNA  
"Prof. Dr. Paraskev Stoyanov"  
55, Marin Drinov Str., 9002 Varna, Bulgaria  
Tel.: +359 52/ 65 00 57, Fax: + 359 52/ 65 00 19  
e-mail: uni@mu-varna.bg, www.mu-varna.bg

### КОМИСИЯ ПО ЕТИКА НА НАУЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ – МУ-ВАРНА

Изх. № *AD-2760/17.08.2018*

### ДЕКЛАРАЦИЯ за съгласие

Долуподписаният Проф. д-р Валентин Игнатов д.м. в качеството си на изпълнителен директор на УМБАЛ "Св. Марина" гр.Варна, давам писменото си съгласие на доц. д-р Николай Сапунджиев, ръководител УС по УНГ, Катедра НХ и УНГ-болести – главен изследовател в научно изследване на тема: "Приложение на видеофлуороскопията за оценка на неохипофаринкса при пациенти след ларингектомия", и на д-р Благовеста Спасова, докторант към катедра НХ и УНГ болести, изследовател в горепосоченото изследване, за достъп до медицинска документация, включване на хоспитализирани и амбулаторни пациенти за целите на посоченото научно проучване.

Същото да послужи във връзка с разглеждане на документите пред Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ гр. Варна.

Дата: 17.08.2018

гр. Варна

С уважение,  
Проф. д-р В. Игнатов д.м.



С благодарност към научния ми ръководител проф. д-р Николай Сапунджиев за цялостната подкрепа и ръководство при изработването на настоящия дисертационен труд, както и по време на подготовката и публикуването на научните съобщения и трудове.

С благодарност към колегите от Клиниката по УНГ болести на УМБАЛ “Света Марина” Варна за подкрепата и активното съдействие по време на диагностичните и терапевтичните мероприятия върху пациентите.

Сърдечна признателност на колегите от Клиника по образна диагностика на УМБАЛ “Света Марина” Варна за професионализма, подкрепата и цялостното съдействие по време на диагностичния и терапевтичния процес. Специални благодарности на д-р Дарина Иванова за съвместната научна дейност и подкрепата по време на провеждане на проучването.

С благодарност към доц. д-р Силвия Николова и доц. Емануела Мутафова от Катедра Социална медицина и организация на здравеопазването към МУ „Проф. д-р П. Стоянов“ гр. Варна за подкрепата и ръководството.

С благодарност към колегите от Отделение по УНГ болести на МБАЛ “Света Анна – Варна“ за оказаната подкрепа.

Сърдечна признателност към д-р Лора Никифорова и д-р Георги Давидов за безрезервната им подкрепа.

Благодаря на моето семейство за подкрепата и търпението.