



Università degli Studi di Roma "Sapienza"
Dipartimento Chirurgia

**DOTTORATO IN TECNOLOGIE
AVANZATE IN CHIRURGIA
XXXVII corso**

**Valutazione dei risultati funzionali ed oncologici dopo chirurgia
laser e chirurgia open per carcinomi squamocellulari della laringe**

RELATORE

Prof. Marco de Vincentiis

CANDIDATO

Dott.ssa Diletta Angeletti
matr. N. 1198848

CORRELATORE

Prof. Andrea Gallo

**ANNO ACCADEMICO
2023-24**

INDICE

1. Introduzione
2. Materiali e metodi
 - 2.1. Selezione dei pazienti
 - 2.2. Protocollo Riabilitativo Policlinico Umberto I
3. Risultati
 - 3.1 Laringectomia parziale (PL)
 - 3.2 Cordectomy Laser (TOLMS)
 - 3.3 Risultati funzionali
4. Risultati oncologici
5. Discussione
6. Conclusione
7. Bibliografia

ABSTRACT

Scopo: L'obiettivo del presente studio è quello di analizzare i risultati oncologici e funzionali della chirurgia laser trans-orale e della laringectomia parziale dei pazienti con carcinoma squamocellulare della Laringe (SCCL).

La diagnosi di carcinoma della laringe ha un impatto devastante nella vita dei pazienti proprio per le delicate funzioni nelle quali essa è implicata come la respirazione, la deglutizione e la fonazione. Ovviamente la radicalità oncologica rimane l'obiettivo primario, ma, negli ultimi anni, il trattamento chirurgico si è evoluto dalla chirurgia non conservativa (laringectomia totale) al protocollo conservativo (radioterapia e chemioterapia, microchirurgia laser transorale, laringectomia parziale) proprio con l'obiettivo di mantenere le funzioni laringee. Questa tendenza ha posto l'attenzione sui risultati funzionali della chirurgia laringea in particolare nel trattamento laser trans-orale e nelle laringectomie parziali. Nel nostro studio, particolare attenzione è stata posta sul rapporto tra la tipologia di intervento chirurgico, effettuato sulla base della stadiazione oncologica e delle caratteristiche e comorbidità del paziente, e gli esiti funzionali in termini di alterazione della funzione deglutitoria e fonatoria.

Materiali e metodi: Abbiamo analizzato un totale di 133 pazienti con diagnosi di SCC, trattati chirurgicamente presso il reparto di Otorinolaringoiatria del Policlinico Umberto I dal 2006 al 2023. Per la valutazione dei risultati oncologici i pazienti sono stati sottoposti a stretto follow-up clinico-radiologico. Per la valutazione dei risultati funzionali sono stati somministrati i seguenti questionari: Eating Assessment Tool (EAT-10), Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-H&N35), Voice Handicap Index-10 (VHI). Infine, è stata effettuata una valutazione percettiva della voce mediante la scala GRBAS e valutazione strumentale della deglutizione mediante endoscopia flessibile a fibre ottiche (FEES).

Risultati casistica: All'esame istologico, 48 pazienti erano pT1 (42,2%), di cui 45 trattati con TOLMS e 3 con PL, 42 pazienti (36,8%) sono stati classificati come pT2, di cui 15 trattati con TOLMS e 27 con LP, 21 pazienti (18,4%) stadiati come pT3, tutti trattati con LP, 3 pazienti (2,6%) stadiati come pT4a tutti trattati con LP. La sopravvivenza globale (OS) a cinque anni è stata dell'94,0%, 80,9%, 86,6 e 79,1% rispettivamente per T1, T2, T3 e T4a. L'estensione della malattia e della resezione chirurgica influenzano i risultati funzionali deglutitori in FEES e vocali.

Conclusione: I risultati del nostro studio mostrano sia per l'OPHL che per la TOLMS, outcome oncologici in termini di OS in linea con la Letteratura. I risultati funzionali confermano la diretta

relazione con l'estensione della resezione chirurgica e la tecnica utilizzata. I nostri risultati confermano ancora una volta quanto la selezione accurata del paziente, sulla base del tumore e delle caratteristiche generali, sia fondamentale per ottimizzare i risultati oncologici e funzionali.

1. INTRODUZIONE

Il carcinoma squamocellulare della laringe (LSCC) rappresenta circa il 25% di tutti i tumori della testa e del collo. Il sesso maschile è nettamente più colpito (rapporto 4:1) con 5.8 casi per 100.000 contro l'1.2 ogni 100.000 delle donne (questo rapporto ha elevata variabilità nei diversi paesi, ad es. in Francia arriva anche a 20:1).

Ad oggi, in Italia, il numero di casi annui è aumentato di circa 9 volte, tanto che la sua incidenza è stimata in 3 casi/100.000/anno con una maggiore prevalenza in Veneto, Piemonte, Toscana e Campania.

In Italia, il rapporto maschi/femmine è circa di 10:1 con picco di incidenza tra la 5^a e la 6^a decade di vita.

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di LSCC è il fumo di sigaretta, ma sembrano avere un ruolo importante anche i processi infiammatori cronici oltretutto le *precancerosi*.

Il ruolo dell'alcol invece, ad oggi, è meno chiaro, forse maggiormente implicato nelle forme a localizzazione sopraglottica.

La disamina della percentuale di incidenza del carcinoma squamocellulare laringeo ha evidenziato come questo sia l'unica neoplasia maligna, insieme all'adenocarcinoma del collo uterino, la cui sopravvivenza non è aumentata negli ultimi decenni, anzi, il tasso di sopravvivenza a 5 anni è diminuito dal 66% al 63%.

Fattori prognostici importanti sono il sesso, l'età, il performance status del paziente e la sottosede della malattia. Indubbiamente però il fattore di rischio più rilevante attualmente è la stadiazione e quindi il T e l'N (Classificazione TNM). A questo riguardo, nella valutazione prognostica, è importante considerare la vasta eterogeneità degli stadi da T3 a T4a, poiché hanno vari pattern di crescita e il trattamento raggiunge risultati oncologici differenti. Recentemente Succo et al. hanno evidenziato l'importanza del compartimento laringeo posteriore: le lesioni sono state classificate come "anteriore" o "posteriore" in relazione ad un piano frontale passante per il processo vocale aritenoide e perpendicolare alla lamina tiroidea omolaterale, detto "piano magico". Hanno dimostrato che i tumori T3 posteriori potrebbero essere considerati più simili a T4 per gli esiti oncologici. In particolare, l'analisi di sopravvivenza ha mostrato che le lesioni T3 posteriori avevano esiti di sopravvivenza peggiori rispetto ai tumori T4a anteriori. Dati simili sono emersi anche dallo studio di de Vincentiis et al. del 2022 in cui è emerso che l'estensione posteriore del tumore, l'invasione perineurale e lo stato N influenzano notevolmente la sopravvivenza.

Successivamente, altri tre studi hanno confermato che sono stati raggiunti risultati oncologici migliori nei tumori T3 anteriori rispetto a quelli posteriori. Questa differenza di risultati risiede nella complessa anatomia del comparto posteriore (PGS) che rappresenta un punto neuro-vascolare fondamentale per la laringe. Lo PGS contiene tessuto adiposo con ramificazioni dell'arteria e delle vene laringee superiori e inferiori, relativi vasi linfatici e rami del nervo laringeo inferiore. I tessuti molli, i vasi sanguigni e linfatici e i nervi possono fungere da vie attraverso le quali il tumore può diffondersi rapidamente al di fuori della struttura laringea nella fossa piriforme, nel solco esofageo-tracheale e nel collo.

Rucci et al. hanno osservato che il compartimento dorsale del sito glottico è in stretta prossimità dello spazio paraglottico. I legamenti crico-aritenoidei interni si oppongono per un breve periodo alla penetrazione del cancro glottico precoce nello spazio paraglottico verso le articolazioni cricoaritenoidee.

Anche il trattamento del cancro glottico T2 con coinvolgimento della commissura anteriore (AC) è controverso. Il piano verticale della AC è stato identificato come un sottosito laringeo a rischio di insuccessi terapeutici locali. Nel compartimento ventrale, il cancro può facilmente diffondersi superficialmente lungo la mucosa ventrale contenente vasi sanguigni e ghiandole; questa diffusione segue solitamente una direzione craniale-caudale. Inoltre, se il cancro raggiunge in profondità il tendine di Broyles, può invadere le strutture adiacenti. Pertanto, un carcinoma in fase iniziale con coinvolgimento dell'AC potrebbe penetrare la cartilagine trasformando un tumore T1 in uno switch T4, rappresentando così una controindicazione per chirurgia laser.

Riassumendo, il tumore glottico precoce (Tis-T2) è una malattia altamente curabile con eccellenti tassi di sopravvivenza. Le opzioni di trattamento disponibili includono la microchirurgia laser transorale CO2 (CO2 TOLMS), la laringectomia parziale orizzontale open (OPHL) o la radioterapia (RT). Ad oggi, non ci sono dati chiari sulla efficacia di una strategia rispetto all'altra. Una recente revisione della letteratura indica che la percentuale di controllo locale dopo il trattamento Laser varia approssimativamente dall'80% al 90% per i T1 e dal 70% all'85% per i T2. Il controllo locale dopo chirurgia aperta parziale della laringe varia tra il 90% ed il 95% per pazienti con T1 e tra il 70% ed il 90% per pazienti con T2. Questo approccio è tuttavia gravato da una maggiore morbidità rispetto al trattamento Laser (ad es. tracheotomia temporanea, posizionamento di una sonda nasogastrica, più lunga ospedalizzazione) e da una maggior frequenza di complicanze (ad es. fistole, infezioni, emorragie). Il controllo dopo radioterapia è tra l'85% ed il 94% per i T1 e tra il 70% e l'80% per i T2.

Come già accennato, la chirurgia laser sembra meno capace di controllare le forme T2 glottiche o sopraglottiche che si estendono alla commissura anteriore, così come le forme T2 con ridotta motilità cordale potrebbero essere gestite con difficoltà da una chirurgia endoscopica in caso di coinvolgimento degli spazi paraglottici, così come per le lesioni che coinvolgono il fondo del ventricolo o si medializzano verso il petiolo dell'epiglottide.

Per quanto riguarda la tecnica chirurgica, sono descritti 9 tipi di cordectomie laser, secondo la classificazione della European Laryngological Society (ELS). La Cordectomia di tipo I o sub-epiteliale, cioè resezione dell'epitelio della corda vocale che passa attraverso lo strato superficiale della lamina propria; Cordectomia di tipo II o sub-legamentosa, cioè resezione dell'epitelio, dello spazio di Reinke e del legamento vocale; Cordectomia di tipo III o transmuscolare, cioè resezione fino alla metà mediale del muscolo vocale; Cordectomia di tipo IV o totale, cioè resezione dell'intera corda vocale dal processo vocale alla linea mediana della commessura anteriore, raggiungendo in profondità il pericondrio interno dell'ala tiroidea; Cordectomia di tipo Va o estesa alla corda vocale controlaterale e la commissura anteriore su entrambi i lati; Tipo Vb o cordectomia estesa all'aritenoidale, Tipo Ve o cordectomia estesa alla sottoglottide; Tipo Vd o cordectomia estesa alla sopraglottide (falsa corda, ventricolo, plica ariepiglottica); Tipo VI o cordectomia estesa alla commissura anteriore, i terzi anteriori di entrambe le corde vocali, le false corde vocali, il picciolo dell'epiglottide e l'area sottocommissurale anteriore.

Attualmente, l'outcome oncologico rappresenta l'obiettivo primario della chirurgia laringea, ma la conservazione delle delicate funzioni in cui essa è implicata, ha gradualmente acquisito un ruolo centrale, influenzando la gestione dei pazienti affetti da SCC e la scelta terapeutica. Per questo motivo, negli ultimi 40 anni, l'evoluzione del trattamento del carcinoma della laringe si è evoluto dalla chirurgia non conservativa (laringectomia totale) al protocollo conservativo (radioterapia e chemioterapia, microchirurgia laser transorale, laringectomia parziale).

La laringe, infatti, ha una neuroanatomia complessa ed è essenziale per tre funzioni fondamentali: respirazione, deglutizione e fonazione. Difficoltà di deglutizione possono verificarsi dopo interventi chirurgici transorali laser (in particolare cordectomie estese) e dopo OPHL di tipo 1, II e III.

Le cause sono principalmente riconducibili a tre fattori:

1. compromissione della sensibilità della neofaringe e della laringe residua, con conseguente alterazione dell'arco riflesso che innesca la deglutizione;
2. ridotta motilità della laringe residua, con particolare riguardo all'unità cricoaritenoidale negli OPHL di tipo II e III;

3. presenza di difetti anatomici strutturali che determinano lo "scivolamento" e l'aspirazione del bolo.

I primi due fattori sono principalmente correlati agli esiti dell'OPHL, mentre il terzo può verificarsi anche dopo resezioni transorali laser o robotiche glottiche e/o sopraglottiche. Infatti, l'asportazione di ampie porzioni della regione glottica e/o sopraglottica può modificare profondamente l'anatomia di queste strutture, cruciali per la protezione delle vie aeree. Dopo procedure transorali, infatti, l'asportazione delle strutture sopraglottiche/glottiche non è seguita da una pessia (come avviene dopo OPHL) e quindi si crea un importante gap verticale tra la base della lingua ed il piano glottico, generando una conformazione anatomica che favorisce lo scivolamento del bolo all'interno delle vie respiratorie durante la deglutizione.

L'anatomia della deglutizione è complessa e comprende la cavità orale, la faringe e la laringe. Il ruolo principale di queste strutture della deglutizione è trasportare il cibo/bolo dalla bocca all'esofago (che fa quindi parte del tratto gastrointestinale). Questo processo coinvolge circa 50 paia di muscoli e cinque nervi cranici: trigemino (V), facciale (VII), glossofaringeo (IX), vago (X) e ipoglosso (XII). La deglutizione è divisa in tre fasi, compresa la fase orale volontaria e le fasi faringea ed esofagea involontarie. La formazione del bolo avviene nella cavità orale e richiede la coordinazione dei movimenti delle labbra, della bocca, della mandibola e della lingua. Durante la normale deglutizione, una volta che la lingua spinge il bolo nella faringe, la chiusura dell'epiglottide sul vestibolo laringeo, l'elevazione laringea e la chiusura della glottide impediscono l'aspirazione nelle vie aeree.

La laringectomia parziale sopracricoidea orizzontale (OPHL) è una tecnica chirurgica conservativa introdotta negli anni '70 che ha lo scopo di rimuovere la patologia oncologica della laringe e, nel contempo, preservarne le tre funzioni fondamentali (respirazione, deglutizione e fonazione) mediante il confezionamento di una pessia. Secondo il sistema delle laringectomie parziali orizzontali, facendo riferimento al limite inferiore della resezione, si possono distinguere la laringectomia orizzontale sopraglottica (OPHL tipo I), la laringectomia sopracricoidea (OPHL tipo II) e la laringectomia sopratracheale (OPHL tipo III). In base alla tipologia di intervento chirurgico possono essere conservate o sacrificate differenti porzioni della laringe, ed eventualmente l'intervento può essere esteso anche a regioni che vanno oltre i confini dell'organo.

Tuttavia, la diffusione della PL è ancora limitata, infatti i dati in letteratura sono contrastanti e spesso incompleti, soprattutto nello specificare i risultati oncologici e funzionali.

In questo contesto, diversi studi hanno dimostrato risultati oncologici soddisfacenti ottenuti con la

PL in pazienti con tumori laringei early, mentre nei tumori avanzati la valutazione della sede di insorgenza e l'estensione della malattia influenza notevolmente l'outcome oncologico.

Quindi è fondamentale sottolineare che la laringectomia parziale può sostituire il trattamento non chirurgico solo in pazienti estremamente selezionati: attualmente le OPL sono incluse nelle linee guida del NCCN come possibile opzione terapeutica per i pazienti T1-2N0 e T3N0 selezionati affetti da carcinoma laringeo glottico e sovraglottico.

Numerosi studi in Letteratura hanno indagato i risultati funzionali in termini di disfagia dopo laringectomia parziale. Un numero minore di studi si è soffermato invece sui risultati funzionali vocali dopo chirurgia laser e open della laringe.

L'obiettivo di questo studio è riportare l'esperienza sulla chirurgia della laringe del Policlinico Umberto I, in particolare riportando i risultati non solo oncologici ma i risultati funzionali in termini di ripresa della deglutizione e della funzione vocale, a seguito di chirurgia laser e open in pazienti con diagnosi di carcinoma squamocellulare della laringe.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Selezione dei pazienti

Lo studio ha coinvolto 133 pazienti con diagnosi di carcinoma squamocellulare della laringe classificato come T1-T2-T3-T4a, trattati chirurgicamente presso il reparto di Otorinolaringoiatria dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, tra il gennaio 2016 e gennaio 2023.

Di questi, 60 sono stati sottoposti a cordectomia laser (TOLMS) e 73 sono stati sottoposti a laringectomia parziale (PL).

Nel periodo di osservazione 4 dei 73 pazienti sottoposti a PL, sono stati esclusi a causa loro decisione di proseguire il protocollo riabilitativo e il follow-up presso altri centri, e quindi sono stati considerati come persi durante il follow-up.

Dei 69 pazienti residui sottoposti a PL, 15 sono stati esclusi in quanto sottoposti a radioterapia adiuvante con inevitabile modificazione dei risultati funzionali.

Nessuno dei pazienti sottoposti a TOLMS ha effettuato RT adiuvante.

Quindi sono stati inclusi nello studio 54 pazienti sottoposti a PL e 60 a TOLMS.

Lo studio è stato condotto secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki e in conformità con i regolamenti del comitato etico per gli studi retrospettivi delle istituzioni coinvolte. Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti.

I criteri di inclusione erano: (1) carcinoma a cellule squamose patologicamente confermato; (2) di nuova diagnosi e precedentemente non trattata (3) pazienti sottoposti a OPHL di tipo II e cordectomia laser.

I criteri di esclusione erano: (1) casi privi di chiara documentazione medica o persi durante il follow-up; e (2) carcinomi a cellule squamose puramente sopraglottici che non coinvolgono il piano vocale.

Per la valutazione degli outcome funzionali, sono stati considerati i seguenti parametri:

1. Intervista anamnestica,
2. Eating Assessment Tool (EAT-10),
3. Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-H&N35),
4. Voice Handicap Index-10 (VHI) per valutare lo stato emotivo, fisico e funzionale autopercepito da un paziente in relazione alla disfunzione vocale,
5. Valutazione percettiva della voce mediante la scala GRBAS,
6. Valutazione strumentale del paziente, utilizzando la valutazione endoscopica flessibile della fonatoria e della deglutizione (FEES). Durante la FEES, sono stati utilizzati boli di diversa consistenza (liquida, semisolido e solido) per valutare il corretto meccanismo di deglutizione o le eventuali alterazioni anatomiche e funzionali. I dati sono stati valutati utilizzando una scala di aspirazione di penetrazione (PAS) modificata per laringe parziali. In particolare, durante le FEES per i pazienti sottoposti ad altre laringectomie parziali, i parametri esaminati sono stati: presenza di 1 o entrambe le aritenoidi, motilità dell'unità cricoaritenoidica, tipo di competenza neoglottica (vale a dire, tipica o atipica) e presenza di struttura vibrante, per i pazienti sottoposti a cordectomia è stata valutata l'estensione della resezione e la presenza di struttura vibrante.

Per la valutazione degli outcome oncologici è stato considerato il follow-up clinico è stato condotto tramite videolaringoscopia ogni 3 mesi per i primi 2 anni dopo l'intervento, ogni 6 mesi per il 3°, 4° e 5° anno, proseguendo poi con controlli annuali.

Il follow-up radiologico includeva TC o RM ogni 6 mesi e una TC toracica annuale per i primi 2 anni, e RM/TC annuale e TC toracica fino al 5° anno dopo l'intervento chirurgico.

I valori sono stati considerati statisticamente significativi quando $p < 0,05$ attraverso lo studio del T di Student e del metodo ANOVA.

Lo studio statistico è stato effettuato mediante il programma informatico GraphPad Prism®.

2.2 Protocollo Riabilitativo Policlinico Umberto I

Tutti i pazienti sottoposti a laringectomia parziale sono stati sottoposti al nostro protocollo riabilitativo post-chirurgico:

In caso di decorso clinico favorevole e in assenza di complicanze, in quarta giornata post-operatoria sono iniziati gli esercizi propedeutici di potenziamento dei riflessi di protezione ed esercizi per la motilità linguale, anche di retropulsione, esercizi per la motilità labiale e la mobilizzazione del collo con impostazione della manovra di deglutizione in postura di compenso; In settima giornata post-operatoria è stata rimossa la cannula tracheostomica, previo controllo endoscopico e capping trial di 24-48 ore. In una prima fase paziente è stato istruito a gestire le secrezioni salivari che eventualmente vengono aspirate dal tracheostoma. In settima giornata postoperatoria, i pazienti sono stati valutati da un logopedista prima di iniziare la riabilitazione fonatoria e deglutitoria. Dalla settima giornata post-operatoria si esegue la FEES con prove deglutitorie, aspirando eventuali residui dal tracheostoma.

La riabilitazione consiste nell'istruire il paziente con metodiche deglutitorie specifiche a seconda dei casi, tecnica deglutitoria sopra-glottica, tecnica super-sopraglottica, deglutizione forzata. Se il bolo passa nelle vie aeree inferiori prima che queste possano chiudersi si verifica un ab ingestis pre-deglutitorio con seguente ritardo d'innescio del riflesso deglutitorio, la tecnica logopedica interviene con capo inclinato anteriormente e la deglutizione sovraglottica, cioè il mantenimento dell'apnea piena, la seguente deglutizione e un colpo di tosse.

Se il bolo passa nelle vie aeree inferiori in seguito ad una inefficace chiusura della glottide l'ab ingestis sarà intra-deglutitorio, per insufficiente escursione laringea, la tecnica logopedica interviene con la deglutizione super-sovraglottica e la rotazione del capo omolaterale al lato lesio.

La deglutizione super-sovraglottica consiste in una inspirazione profonda e sforzata, il mantenimento dell'apnea piena, più colpi di glottide a atto deglutitorio terminato. In questo modo si determina una maggiore chiusura della neoglottide. Se il bolo passa nelle vie aeree inferiori in seguito al ristagno o all'accumulo in faringe e viene inalato alla fine della deglutizione si ha l'ab ingestis post-deglutitorio, per mancato contenimento del bolo da parte del terzo posteriore della glottide o per notevole ristagno nei seni piriformi con seguente aspirazione in trachea. In questo caso si può intervenire con la manovra di Mendelshon, cioè con il prolungamento volontario dell'elevazione laringea per 2-3 sec durante la deglutizione, esercitando una lieve pressione sull'unità cricoidea.

In tale modo il riflesso deglutitorio viene maggiormente elicitato e aumenta la durata dell'avanzamento e innalzamento del restante complesso ioido-laringeo, è possibile combinare questa manovra con la deglutizione super-sovraglottica se persiste una voce gorgogliante.

La terapia riabilitativa è terminata alla dimissione del paziente, salvo complicazioni o ritardi nell'adeguato recupero funzionale, in tal caso viene proseguita ambulatorialmente o sul territorio.

3. RISULTATI

3.1 Laringectomia parziale (PL)

Lo studio ha incluso 54 pazienti (44 uomini, 10 donne) con un'età media di 67,3 anni (range 49-78 anni) trattati con laringectomia parziale (OPHL2 a e b). L'età minima di insorgenza della neoplasia è stata 49 anni contro i 78 anni del soggetto più anziano.

3 di essi sono stati stadati come pT1, 27 come pT2, 21 come pT3 e 3 come pT4a.

Di questi pazienti 30 sono stati sottoposti ad intervento di laringectomia parziale orizzontale open con crico-ioido-epiglottto plessia (OPHL2a) e 24 a laringectomia parziale orizzontale open con crico-ioido plessia (OPHL2b).

48 pazienti non avevano coinvolgimento linfonodale e sono stati classificati come pN0 e 6 sono stati classificati come pN1.

37 pazienti hanno subito uno svuotamento laterocervicale (SLC) funzionale (livelli II-IV), 21 monolaterale destro o sinistro, 16 pazienti SND bilaterale.

In 30 pazienti sono state conservate entrambe le aritenoidi, mentre in 24 pazienti è stata preservata solo una aritenoidale.

La media della durata del ricovero per i pazienti presi in esame è stata di 32,52 giorni (intervallo compreso tra 15 e 103 giorni). In particolare, i pazienti sottoposti ad intervento di OPHL2a hanno avuto una degenza media di 29,45 giorni (intervallo compreso tra 15 e 69 gg) contro i 36,92 (intervallo compreso tra 18 e 103 gg) dei pazienti sottoposti ad intervento di OPHL2b. Analizzando meglio i dati, che sono in linea con quanto descritto dalla letteratura internazionale, ci si rende conto che ciò è stato dovuto al fatto che ci siano state alcune complicanze post-operatorie (complicanze cardiologiche, fistole faringo-laringo-cutanee, deiscenza della plessia, enfisema sottocutaneo, slatentizzazione di parkinsonismo silente e depressione post operatoria) nei pazienti appartenenti ad entrambi i gruppi analizzati che ne hanno prolungato sensibilmente le degenze. La decannulazione definitiva dei pazienti sottoposti ad intervento in OPHL2a è avvenuta in media dopo 114 giorni

(intervallo compreso tra 3 e 1181 giorni). Ci sono stati 3 pazienti che a causa di un edema dell'unità cricoaritenoidica residua e ad una stenosi della neoglottide, nonostante siano stati sottoposti a diversi interventi di TOLMS allo scopo di ampliare lo spazio respiratorio rendendolo sufficiente, hanno ottenuto questo risultato tardivamente (rispettivamente dopo 362, 1181 e 406 giorni).

Se non fossero stati presi in esame, la media di decannulazione definitiva di questi pazienti si sarebbe attestata a 13.23 giorni dall'intervento chirurgico.

Da una analisi più approfondita dei dati è emerso che tra pazienti sottoposti a OPHL2a e pazienti sottoposti a OPHL2b non vi era una differenza statisticamente significativa (P Value: 0,6792) in merito ai tempi di decannulazione. Allo stesso modo sono state valutate le eventuali differenze in funzione del numero di aritenoidi residue (1 vs 2) ed in funzione della stadiazione del T della neoplasia. Anche in questi ultimi due casi è stato evidenziato come non vi fosse alcuna significatività statistica dato che i valori assunti dal P Value erano rispettivamente 0,8427 e 0,7852 (Sistema ANOVA Summary).

La media di persistenza del sondino naso gastrico è stata di 51.29 giorni (intervallo compreso tra 15 e 175 giorni). La rimozione del sondino naso-gastrico nei pazienti sottoposti a laringectomia parziale OPHL2A è stata effettuata in media al 45esimo giorno post-operatorio (intervallo compreso tra 15 e 175 giorni), mentre la media nei pazienti sottoposti ad intervento di OPHL2B è stata di 65 giorni (intervallo compreso tra 25 e 146 giorni). La differenza statistica calcolata con il T di student ha evidenziato come non fosse statisticamente significativa dato che il valore di P era >0.05 (P Value: 0,1853). Questi dati sono stati esaminati in funzione del numero di aritenoidi residue ed in funzione del T della neoplasia e non è emersa alcuna significatività statistica dato che i valori assunti dal P Value erano rispettivamente 0,6176 e 0,6566 (calcolo effettuato con il sistema ANOVA Summary).

Tutti i pazienti hanno ben tollerato l'esame endoscopico della deglutizione (FEES) ingerito il bolo semisolido (marmellata con colorante e/o fruttino) e hanno raggiunto un punteggio di PAS Score medio alla prima valutazione (compresa tra la 4° e la 5° giornata post-operatoria) compreso tra 6 e 3 (4.78). In particolare, i soggetti sottoposti a OPHL2a riportavano mediamente un punteggio di PAS Score compreso tra 5 e 3 (4.52), mentre i soggetti sottoposti a OPHL2b riportavano un punteggio medio di PAS Score compreso tra 6 e 4 (5.03). Ciò vuol dire che il materiale alimentare utilizzato per le prove deglutitorie entrava nelle vie aeree, prendeva contatto con la neoglottide e stimolava il riflesso della tosse ma non veniva espulso completamente (punteggio 3) oppure che il materiale entrava nelle vie aeree, scendeva al di sotto della neoglottide e nessuno sforzo veniva effettuato per espellerlo (punteggio 6).

La differenza tra OPHL2A e OPHL2B alla prima valutazione è stata di 0.52 di punteggio medio di PAS Score con un livello di significatività $P=0,0485$, dato staticamente significativo.

Alla seconda valutazione post-operatoria, a distanza di un mese dall'intervento, sempre con valutazione FEES e bolo semisolido i pazienti hanno raggiunto un punteggio di PAS Score medio compreso tra 6 e 1 (2.19).

8 pazienti hanno avuto un punteggio compreso tra 3 e 6 e sono stati sottoposti a posizionamento di PEG (temporanea) per permetterne una adeguata alimentazione durante il periodo di riabilitazione. In particolare, i pazienti sottoposti a OPHL2b riportavano mediamente un punteggio di PAS Score di 3.07, mentre i soggetti sottoposti a OPHL2a riportavano un punteggio medio compreso tra 1 e 2 (1.61). La differenza tra le due tecniche è di 1.46 di punteggio medio di PAS Score con un livello di significatività di $P=0,0029$, quindi statisticamente significativo.

Considerando sempre il PAS SCORE, si è voluto valutare i dati in funzione del numero delle aritenoidi residue (1 vs 2) ed in funzione della stadiazione della malattia.

I pazienti con la preservazione di entrambe le aritenoidi hanno raggiunto un punteggio medio, alla prima valutazione in FEES pari a 4.80 (intervallo tra 6 e 3). I pazienti con una sola aritenoida residua avevano di media, come punteggio iniziale 4.76, anche qui con intervallo compreso tra 6 e 3.

Alla seconda valutazione i punteggi medi sono stati rispettivamente di 2.23 e 2.21 (valori compresi tra 6 e 1). Il confronto relativo dei dati dei due gruppi non ha mostrato una significatività statistica dato che il P value ottenuto è stato rispettivamente di 0,7287 alla prima valutazione e di 0,9382 alla seconda. Infine, abbiamo valutato con il sistema ANOVA Summary se esistesse una differenza in funzione della stadiazione della malattia. Anche in questo caso, però, la differenza statistica non è stata significativa.

3.2 Cordectomia laser (TOLMS)

Dei pazienti sottoposti a cordectomia laser, erano 38 uomini e 12 donne, di età media di 63,1 anni (range compreso tra 54 e 71 anni). Di questi 45 pazienti erano stadati come pT1 e 15 come pT2.

La tipologia di intervento effettuato è stata così divisa:

- 27 pazienti sottoposti a cordectomia di tipo IV
- 13 pazienti sottoposti a cordectomia di tipo Vc
- 7 pazienti sottoposti a cordectomia di tipo Vb
- 3 pazienti sottoposti a cordectomia di tipo III

La media della durata del ricovero per i pazienti presi in esame è stata di 6 giorni (intervallo compreso tra 3 e 12 giorni).

In 5 pazienti è stato necessario posizionare un sondino naso-gastrico nell'immediato post-operatorio, presente alla prima valutazione in FEES a 7 giorni dall'intervento, rimosso definitivamente alla seconda valutazione in FEES (intervallo compreso tra 7imo e 18esimo giorno post-operatorio)

Questi dati sono stati esaminati in funzione della estensione della resezione laser ed in funzione del T della neoplasia ed è emersa significatività statistica (calcolo effettuato con il sistema ANOVA Summary).

Tutti i pazienti hanno ben tollerato l'esame endoscopico della deglutizione (FEES) ingerito il bolo semisolido (marmellata con colorante e/o fruttino) e hanno raggiunto un punteggio di PAS Score medio alla prima valutazione (7° giornata post-operatoria) compreso tra 1 e 3 (1.76). In nessun paziente è stato necessario ricorrere a PEG; in due pazienti durante la riabilitazione è stata consigliata la posizione di compenso con capo flesso e ruotato verso il lato patologico per evitare episodio di penetrazione e aspirazione.

3.3 Risultati funzionali

Il punteggio medio del Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-H&N35) è stato 59,9 (range 39-90) per i pazienti sottoposti a PL e 41 per i pazienti sottoposti a TOLMS (range 35-45).

La valutazione della voce con la scala GRBAS ha evidenziato che la maggiorparte dei pazineti presenta un grado di disfonia moderato (G2), una lieve rugosità (R1), una lieve presenza di aria nella voce (B1), una debolezza vocale lieve (A1) e uno sforzo vocale da lieve a moderato (S1-S2). Il punteggio medio del Voice-related Quality of life (V-RQOL) era 31,53 (range 2 -50), indicando un impatto moderato della disfonia sulla qualità della vita.

Il VHI- 10 è risultato in media di 32 (range 20-39) in pazienti sottoposti a PL e 21 (range 10-25) in pazienti sottoposti a TOLMS.

4. RISULTATI ONCOLOGICI

All'esame istologico, 48 pazienti erano pT1 (42,2%), di cui 45 trattati con TOLMS e 3 con PL, 42 pazienti (36,8%) sono stati classificati come pT2, di cui 15 trattati con TOLMS e 27 con LP, 21 pazienti

(18,4%) stadiati come pT3, tutti trattati con LP, 3 pazienti (2,6%) stadiati come pT4a tutti trattati con LP.

6 pazienti (5,2 %) presentavano metastasi linfonodali, PNI è stato trovato in 2 (1,75%) lesioni e LVI in 3 (2,63%). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un training intensivo per la riabilitazione della deglutizione secondo il nostro protocollo.

5–10 giorni dopo l'intervento chirurgico (a seconda della condizione post-operatoria).

I risultati oncologici in termini di Overall survival (OS) a cinque anni nei pazienti sono riportati nella seguente tabella:

SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI

CATEGORIA	n pz	OS
PT1	48 (42,2%)	94,0
PT2	42 (36,8%)	80,9
PT3	21 (18,4%)	86,6
PT4A	3 (2,6)	79,1

5. DISCUSSIONE

I risultati emersi dal presente studio, in linea con la Letteratura, dimostrano che la gravità della disfagia e della disfonia in pazienti sottoposti a chirurgia della laringe per SCC dipende, in modo statisticamente significativo, dall'estensione della resezione chirurgica per quanto riguarda la TOLMS, e nel caso di OPHL, dal tipo di chirurgia effettuata (OPHL2a o OPHL2b) ma non risentono della variabile di conservazione o sacrificio di una o entrambe le aritenoidi.

I risultati dello studio dimostrano inoltre l'importanza di impostare una corretta e pronta riabilitazione in pazienti sottoposti a chirurgia endoscopica e open della laringe, per evitare pericolose sequelae e per migliorare non solo la funzione vocale e deglutitoria ma anche per ridurre al minimo il rischio di complicanze locali e sistemiche e, dunque, migliorare l'overall survival (OS). Sebbene la neoglottide mantenga le funzioni primarie della laringe dopo la laringectomia parziale, la funzione è alterata e la maggior parte dei soggetti presenta un certo grado di disfagia a lungo termine nonostante la riabilitazione intensiva. I principali fattori prognostici per il recupero della

deglutizione sono: tipo di laringectomia parziale (laringectomia sopraglottica, sopracricoidea e sopratracheale, o tipi I, II e III, rispettivamente), conservazione di una o entrambe le unità cricoaritenoidi e resezione dell'epiglottide, dello spazio tiroepiglottico e della base della lingua. L'esito funzionale è influenzato anche dalla presenza prolungata della cannula tracheostomica, che può avere un effetto inibitorio sulla sensibilità laringotracheale.

Per quanto riguarda la gestione post-operatoria dei pazienti sottoposti a chirurgia parziale della laringe è principalmente volta al ripristino della deglutizione. La disfagia è una complicanza costante dovuta ai cambiamenti anatomico-funzionali laringofaringei. La ridotta attività sfinterica della laringe può esporre il paziente ad un rischio aumentato di polmonite ab ingestis. Il paziente necessita di un attento follow-up nel periodo post-operatorio precoce e va supportato in due funzioni importanti ovvero l'alimentazione e la respirazione.

Per quanto riguarda gli esiti vocali dopo laringectomia parziale sopracricoidea, bisogna considerare che l'intervento chirurgico prevede la resezione dello spazio glottico e paraglottico insieme alla cartilagine tiroidea. Ne consegue che lo sfintere neoglottico è composto da strutture anatomiche residue: anteriormente, la base della lingua e l'epiglottide sopraioidea (solo in OPHL IIa e IIIa), e posteriormente, 1 o entrambe le unità cricoaritenoidi. In questi pazienti, la fonazione è garantita dall'approssimazione di queste strutture: 1 o entrambe le aritenoidi si spostano in avanti incontrando la base della lingua e l'epiglottide sopraioidea.

Come accennato sopra, a seguito di cordectomia laser, i risultati vocali inevitabilmente risentono dell'estensione della resezione che dipende dal T primitivo.

I risultati dell'analisi statistica hanno dimostrato che il grado di competenza neoglottica non influenza la valutazione GRBAS e il VHI. Per quanto riguarda la laringectomia parziale sopracricoidea, nella nostra analisi, non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nel confronto degli esiti fonatori dei pazienti con conservazione di 1 o entrambe le aritenoidi. Infatti, sulla base dei nostri risultati, la conservazione di entrambe le aritenoidi non influisce in modo significativo sulla qualità della voce dei pazienti.

Il tempo necessario per recuperare le funzioni laringee dipende da fattori quali lo stadio del tumore, la conservazione di una o entrambe le aritenoidi, il tipo di intervento chirurgico laringeo, la radioterapia prima dell'intervento, la mobilità della base della lingua e l'età del paziente. Seguendo il nostro protocollo, tutti i pazienti portano una cannula tracheostomica dal giorno dell'intervento chirurgico che nelle prime 24 ore è cuffiata. Sempre il giorno stesso dell'intervento chirurgico viene posizionato il sondino naso-gastrico (SNG).

La disfagia in pazienti sottoposti a laringectomia parziale ma anche a cordectomia laser di IV e V tipo, è ascrivibile, nella nostra esperienza, anche alla presenza della cannula tracheale che rappresenta un punto di fissaggio dell'asse laringo-tracheale durante la deglutizione.

In letteratura, il tempo proposto per la rimozione del sondino nasogastrico e il raggiungimento della deglutizione funzionale (cioè un'assunzione orale senza restrizioni di consistenza e un adeguato apporto calorico senza sintomi di disfagia) differisce ampiamente come anche l'insorgenza di malnutrizione.

La letteratura evidenzia come il rischio nutrizionale influisca sull'aumento della mortalità, della morbidità, dei giorni di ricovero e della riammissione in ospedale ad un anno dalla dimissione. La malnutrizione è anche chiaramente collegata allo sviluppo di ulcere da decubito. La maggior parte dei pazienti oncologici sono affetti da malattie croniche e comorbidità e, se diventano malnutriti, vi è un impatto significativo sugli esiti sanitari, sulle comorbidità e sui tassi di mortalità. Questo è un problema, non solo a causa della scarsa qualità della vita, ma anche a causa dell'aumento dei costi associati per il sistema e le organizzazioni sanitarie.

Problemi deglutitori dopo OPHL generalmente regrediscono con il tempo ma in alcuni casi persistono nonostante la riabilitazione logopedica. La disfagia rimane indubbiamente la complicanza più importante in considerazione delle possibili complicanze che possono essere drammatiche, come malnutrizione e cachessia, polmonite *ab ingestis* e in alcuni casi obbligano a misure drastiche come il confezionamento di PEG o laringectomia totale per ragioni funzionali. In altri casi lieve disfagia con cronica aspirazione può residuare (il paziente in questi casi necessita di mantenere una posizione di compenso durante l'atto deglutitorio, di tossire ripetutamente per eliminare residui di bolo o secrezioni dai recessi della neolaringe) e questo esita inevitabilmente in una riduzione della qualità di vita e porta a limitazioni nella vita e nelle relazioni sociali.

Le cause della persistenza della disfagia dopo OPHL sono molteplici, alcune di esse sono legate alla tecnica chirurgica:

- estensione della resezione
- eventuale deiscenza della plessia
- traumatismo di nervi motori o sensitivi che esitano in ipoestesia della mucosa dei seni piriformi e/o ipomobilità o fissità dell'aritenoidoide

Altre cause dipendono invece dal paziente e dal percorso post-operatorio:

- Insorgenza o peggioramento di patologie sistemiche
- Mancanza di motivazione o collaborazione

- Anatomia del collo sfavorevole e/o esiti cicatriziali della neolaringe

Tutte le sopraelencate situazioni possono portare ad una alterazione della funzione dell'unità cricoaritenoidea e alla formazione di false vie durante la fase faringea della deglutizione con conseguente penetrazione e/o aspirazione.

Infatti, il ristagno di cibo in prossimità della neoglottide, dove il cibo si accumula durante la deglutizione, può essere responsabile del suo passaggio nelle vie aeree durante l'atto inspiratorio che segue l'apnea intra-deglutitoria. Lo studio endoscopico della deglutizione (FEES) è necessario per la pianificazione di interventi chirurgici riabilitativi, come le laringoplastiche iniettive. Questa indagine viene eseguita utilizzando alimenti di diversa consistenza e consente l'analisi della fase faringea della deglutizione identificando il percorso del bolo a livello della via faringo-laringea ricostruita, quantificando l'entità della penetrazione/aspirazione e le sue sedi. Nei pazienti con tracheostoma ancora in sede, l'esame può essere completato eseguendo una fibroendoscopia laringea trans-tracheostomica che consente di valutare la chiusura glottica o neoglottica durante la fonazione "dal basso" e l'entità di un'eventuale aspirazione intra-deglutitoria, superando così il problema del "white out" deglutitorio, che rappresenta uno dei maggiori limiti della FEES trans-nasale. Lo studio endoscopico in questo caso viene eseguito per pianificare il successivo trattamento riabilitativo. Evidenziare le aree critiche di ingresso del bolo nelle vie aeree durante le diverse fasi della deglutizione è, infatti, il primo passo per pianificare correttamente la sua correzione chirurgica. Nella laringoplastica iniettiva il sito di iniezione viene pianificato a seguito di una accurata FEES e dipende dall'entità del residuo e dalla sede della penetrazione.

Le sedi scelte principalmente sono:

1. aritenoide(i) residua(e);
2. lembo mucoso residuo che ricopre l'articolazione crico-aritenoidea di un'aritenoide rimossa;
3. bordo superiore dell'anello cricoideo nelle regioni anteriore e/o laterale;
4. base della lingua.

Per l'iniezione nell'aritenoide(i) e nel lembo mucoso residuo dopo la sua rimozione, il materiale più adatto è l'acido ialuronico reticolato, iniettato sotto la mucosa della regione anteriore per migliorare la chiusura neoglottica e l'onda mucosa durante la vibrazione fonatoria. L'iniezione di grasso autologo è indicata anche per il riempimento della base della lingua, dove un buon apporto vascolare ne garantisce la corretta integrazione. Inoltre, a livello della base della lingua, possono

verificarsi grandi lacune tissutali con una distanza eccessiva tra la lingua e la parte mobile della neolaringe posteriore (ad es., aritenoidi residua dopo OPHL tipo IIb) ed è quindi richiesta una grande quantità di materiale. In questo caso, il grasso autologo è una fonte di riempimento eccellente ed economica. L'iniezione alla base della lingua è indicata non solo dopo OPHL di tipo IIb o IIIb, in cui l'epiglottide è stata sacrificata, ma può anche essere funzionalmente utile nei casi di OPHL di tipo IIa e IIIa in cui l'epiglottide sopraioidea è tipicamente risparmiata. Lo scopo dell'iniezione a questo livello è di retro-posizionare l'epiglottide residua e quindi ridurre lo spazio antero-posteriore tra questa struttura e l'aritenoidi/le aritenoidi/i. Un altro importante sito di iniezione è rappresentato dalla porzione laterale della neoglottide, nel qual caso l'iniezione è destinata a riempire il difetto laterale che a volte è presente o sul lato dell'aritenoidi rimosso o su quello dell'aritenoidi residuo, quando quest'ultimo si inclina senza effettuare alcun movimento di scorrimento anteriore.

6. CONCLUSIONE

Negli ultimi anni la chirurgia laringea per SCC si è evoluta da interventi radicali con intento esclusivo di radicalità oncologica a interventi funzionali con tecniche di preservazione d'organo, con l'obiettivo di conservare la funzione respiratoria, deglutitoria e fonatoria della laringe. E' in quest'ottica che le più recenti linee di ricerca analizzano i risultati funzionali. Il presente studio ha confermato che i risultati funzionali in termini di disfagia e disfonia risentono dell'estensione di resezione laser (e quindi del T) e della laringectomia parziale effettuata. Non risentono della conservazione di una o entrambe le aritenoidi.

Studi più approfonditi sono in corso d'opera, per la valutazione post-operatoria della voce con esami oggettivi come l'analisi elettroacustica della voce per obiettivare la variazione dei parametri vocali in funzione della chirurgia effettuata.

7. BIBLIOGRAFIA

- Friedrich G, Olofsson J, Rudert HH, Thumfart W, de Vincentiis M, Wustrow TP (2000) Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the working committee, European laryngological society. Eur Arch Otorhinolaryngol 257(4):227–231. [https:// doi. org/ 10. 1007/ s0040 50050 228](https://doi.org/10.1007/s004050050228)

- Campo F, Zocchi J, Ralli M, De Seta D, Russo FY, Angeletti D, Minni A, Greco A, Pellini R, de Vincentiis M (2021) Laser microsurgery versus radiotherapy versus open partial laryngectomy for T2 laryngeal carcinoma: a systematic review of oncological outcomes. *Ear Nose Throat J* 100(1_suppl):51S-58S.
- Colizza A, Ralli M, D'Elia C, Greco A, de Vincentiis M. Voice quality after transoral CO₂ laser microsurgery (TOLMS): systematic review of literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022 Sep;279(9):4247-4255. doi: 10.1007/s00405-022-07418-3. Epub 2022 May 3. PMID: 35505113; PMCID: PMC9363323.
- de Vincentiis M, Greco A, Campo F, Candelori F, Ralli M, Di Traglia M, Colizza A, Cambria F, Zocchi J, Manciocco V, Spriano G, Pellini R. Open partial horizontal laryngectomy for T2-T3-T4a laryngeal cancer: oncological outcomes and prognostic factors of two Italian hospitals. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022 Jun;279(6):2997-3004. doi: 10.1007/s00405-021-07238-x. Epub 2022 Jan 3. PMID: 34978589.
- Alicandri-Ciufelli M, Piccinini A, Grammatica A, Chiesi A, Bergamini G, Luppi MP, Nizzoli F, Ghidini A, Tassi S, Presutti L. Voice and swallowing after partial laryngectomy: factors influencing outcome. *Head Neck*. 2013 Feb;35(2):214-9. doi: 10.1002/hed.22946. Epub 2012 Feb 6. PMID: 22307985.
- Joo YH, Park JO, Cho KJ, Kim MS. Relationship between preepiglottic space invasion and lymphatic metastasis in supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidopexy. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2014;7(3):205-209.
- Succo G, Crosetti E, Bertolin A, et al. Treatment for T3 to T4a laryngeal cancer by open partial horizontal laryngectomies: Prognostic impact of different pathologic tumor subcategories. *Head Neck*. 2018;40(9):1897-1908.
- De Virgilio A, Bussu F, De Vincentiis M. Evidence-based review of treatment options for patients with glottic cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2012;32(4):256-257.
- Campo F, Zocchi J, Ralli M, et al. Laser Microsurgery Versus Radiotherapy Versus Open Partial Laryngectomy for T2 Laryngeal Carcinoma: A Systematic Review of Oncological Outcomes. *Ear Nose Throat J*. 2020:145561320928198.
- Simonelli M, Ruoppolo G, de Vincentiis M, et al. Swallowing ability and chronic aspiration after supracricoid partial laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142(6):873-878.
- Sanchez-Cuadrado I, Castro A, Bernaldez R, Del Palacio A, Gavilan J. Oncologic outcomes after supracricoid partial laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144(6):910-914.

- Gong H, Zhou L, Wu H, et al. Long-term clinical outcomes of supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy for glottic carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2019;139(9):803-809.
- Xia X, Zhu YY, Diao WW, et al. Matched-pair analysis of survival in the patients with T3 laryngeal squamous cell carcinoma treated with supracricoid partial laryngectomy or total laryngectomy. *Onco Targets Ther.* 2018;11:7947-7953.
- Mattioli F, Fermi M, Molinari G, et al. pT3 N0 Laryngeal Squamous Cell Carcinoma: Oncologic Outcomes and Prognostic Factors of Surgically Treated Patients. *Laryngoscope.* 2021.
- de Vincentiis M, Greco A, Campo F, et al. Open partial horizontal laryngectomy for T2-T3-T4a laryngeal cancer: oncological outcomes and prognostic factors of two Italian hospitals. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022.
- Bussu F, Galli J, Valenza V, et al. Evaluation of swallowing function after supracricoid laryngectomy as a primary or salvage procedure. *Dysphagia.* 2015;30(6):686-694.
- Chen AY, Fedewa S, Zhu J. Temporal trends in the treatment of early- and advanced-stage laryngeal cancer in the United States, 1985-2007. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137(10):1017-1024.
- O'Neill CB, O'Neill JP, Atoria CL, et al. Treatment complications and survival in advanced laryngeal cancer: a population-based analysis. *Laryngoscope.* 2014;124(12):2707-2713.
- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2091-2098.
- Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):31-50.
- Elicin O, Giger R. Comparison of Current Surgical and Non-Surgical Treatment Strategies for Early and Locally Advanced Stage Glottic Laryngeal Cancer and Their Outcome. *Cancers (Basel).* 2020;12(3).
- Del Bon F, Piazza C, Lancini D, et al. Open Partial Horizontal Laryngectomies for T3(-)T4 Laryngeal Cancer: Prognostic Impact of Anterior vs. Posterior Laryngeal Compartmentalization. *Cancers (Basel).* 2019;11(3).
- Chen SA, Muller S, Chen AY, et al. Patterns of extralaryngeal spread of laryngeal cancer: thyroid cartilage penetration occurs in a minority of patients with extralaryngeal spread of laryngeal squamous cell cancers. *Cancer.* 2011;117(22):5047-5051.

- Reidenbach MM. The paraglottic space and transglottic cancer: anatomical considerations. *Clin Anat.* 1996;9(4):244-251.
- Rucci L, Romagnoli P, Casucci A, Ferlito A. Embryological study of the glottic site and clinical implications. *Oral Oncol.* 2004;40(10):1017-1025.
- Li R, Wang Q, Yan L, Zhu Y, Wang S, Tian S. Radiotherapy versus partial laryngectomy in the management of early glottic cancer with anterior commissure involvement: A propensity score matched study with 256 patients. *Oral Oncol.* 2021;116:105230.
- De Virgilio A, Fusconi M, Gallo A, et al. The oncologic radicality of supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidopexy in the treatment of advanced N0-N1 laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2012;122(4):826-833.
- Bussu F, Paludetti G, Almadori G, et al. Comparison of total laryngectomy with surgical (cricohyoidopexy) and nonsurgical organ-preservation modalities in advanced laryngeal squamous cell carcinomas: A multicenter retrospective analysis. *Head Neck.* 2013;35(4):554-561.
- Pizzorni N, Schindler A, Fantini M, Bertolin A, Rizzotto G, Ambrogi F, Succo G, Crosetti E. Relationship between swallowing-related quality of life and fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in patients who underwent open partial horizontal laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018 Apr;275(4):973-985. doi: 10.1007/s00405-018-4888-5. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29423747.
- Magnani M, Ricci Maccarini A, Morolli F, Fabbri C, Stacchini M. Flexible endoscopic phonosurgery for treatment of functional sequelae after laryngeal oncologic surgery: a narrative review. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2024 May;44(Suppl. 1):S12-S19. doi: 10.14639/0392-100X-suppl.1-44-2024-N2969. PMID: 38745512; PMCID: PMC11098542.
- Megwalu, U. C. & Sikora, A. G. Survival outcomes in advanced laryngeal cancer. *JAMA Otolaryngol. - Head Neck Surg.* (2014) doi:10.1001/jamaoto.2014.1671.
- Steuer, C. E., El-Deiry, M., Parks, J. R., Higgins, K. A. & Saba, N. F. An update on larynx cancer. *CA. Cancer J. Clin.* (2017) doi:10.3322/caac.21386.
- O., E. & R., G. Comparison of current surgical and non-surgical treatment strategies for early and locally advanced stage glottic laryngeal cancer and their outcome. *Cancers (Basel).* (2020).
- Pellini, R. *et al.* Supracricoid partial laryngectomies after radiation failure: A multi-institutional series. *Head Neck* (2008) doi:10.1002/hed.20709.

- Piquet, J. J., Desaulty, A., Hoffmann, Y. & Decroix, G. Sub total reconstructive surgery in the treatment of laryngeal cancer | La Chirurgie Sub Totale Et Reconstructive Dans Le Traitement Des Cancers De Larynx. *Ann.Oto Laryng.* (1974).
- Gallo, A. *et al.* Supracricoid partial laryngectomy in the treatment of laryngeal cancer: Univariate and multivariate analysis of prognostic factors. *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.* (2005) doi:10.1001/archotol.131.7.620.
- Goncalves AJ, Bertelli AA, Malavasi TR, Kikuchi W, Rodrigues AN, Menezes MB. Results after supracricoid horizontal partial laryngectomy. *Auris Nasus Larynx.* 2010;37:84-88.

- Chen AY, Frankowski R, Bishop-Leone J, Hebert T, Leyk S, Lewin J, Goepfert H. The development and validation of a dysphagia-specific quality-of-life questionnaire for patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127:870-876.
- Pizzorni N, E. Crosetti E. Santambrogio G, Cillis A, Bertolin A, Rizzotto G, Fantini M, G. Succo, A. Schindler: The Penetration-Aspiration Scale: Adaptation to Open Partial Laryngectomy and Reliability Analysis
- Schindler A, Pizzorni N, Fantini M, Crosetti E, Bertolin A, Rizzotto G, Succo G. Longterm functional results after open partial horizontal laryngectomy type IIa and type IIIa: a comparison study. *Head Neck.* 2016 Apr;38(1):E1427-35.
- Ricci Maccarini, A. *et al.* Surgical rehabilitation of dysphagia after partial laryngectomy. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* (2007).
- Schindler, A. *et al.* Long-term voice and swallowing modifications after supracricoid laryngectomy: objective, subjective, and self-assessment data. *Am. J. Otolaryngol. - Head Neck Med. Surg.* (2006) doi:10.1016/j.amjoto.2006.01.010.
- Simonelli, M. *et al.* Swallowing ability and chronic aspiration after supracricoid partial laryngectomy. *Otolaryngol. - Head Neck Surg.* (2010) doi:10.1016/j.otohns.2010.01.035.
- A. Schindler, E Borgi, C Tiddia, D Ginocchio, G Felisati, F Ottaviani - Adaptation and validation of the Italian MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) – _Rev. *Laryngol Otol Rhinol* 2008;129 (2):97-100
- D. Ginocchio, E. Alfonsi, F. Mozzaniga, A.R. Acconero, A. Schindler - Cross.Cultural Adaptation and validation of the Italian Version of SWAL-QOL Dysphagia, 2016 Oct;31 (5):626-34.
- Bergamini G LM, Romani U, Galetti S, et al. The experience of early rehabilitation. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1992; 12(3): (May-jun;):273-83 107
- Pinar, E., Imre, A., Calli, C., Oncel, S. & Katilmis, H. Supracricoid partial laryngectomy: Analyses of oncologic and functional outcomes. *Otolaryngol. - Head Neck Surg. (United States)* (2012) doi:10.1177/0194599812457334.