



Universitatea Titu Maiorescu
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ



TEZĂ DE DOCTORAT
(Rezumatul tezei de doctorat)
CONSIDERAȚII PRIVIND TRAHEOSTOMIA ÎN
CANCERUL DE HIPOFARINGE

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. COCHIOR DANIEL

Doctorand:

VULCU (căs. CORDUNIANU) ALINA-GEORGIANA

București 2024

CUPRINS (Corespunde lucrării in-extenso)

CAPITOLUL 1: Introducere în problematica tezei de doctorat

1.1 Neoplasmul de hipofaringe: noțiuni introductive	pag 7
1.2 Metode de cercetare	pag 10

CAPITOLUL 2: Fundamentare teoretică

2.1. Anatomia și fiziologia hipofaringelui	pag 12
2.2 Epidemiologia neoplasmului de hipofaringe	pag 16
2.3 Etiologie	pag 17
2.4 Evaluare clinică	pag 20
2.4.1. Semne și simptome	
2.4.2. Examinare clinică	
2.4.3. Imagistică	
2.5 Patologie	pag 26
2.6 Variante de localizare și tipare de răspândire	pag 28
2.7 Stadializare	pag 29
2.8 Aspecte contemporane în tratamentul cancerului de hipofaringe	pag 32
2.8.1. Tratament chirurgical	pag 34
2.8.2. Tratament nonchirurgical	pag 37
2.8.2.1. Radioterapia	
2.8.2.2. Chimioterapie în tratamentul combinat cu radioterapia	
2.8.2.3. Terapiile genice	
2.8.2.4. Managementul metastazelor ganglionare	
2.8.3 Traheostoma- dependența și decanularea la finalizarea tratamentului	
CRT	pag 44
2.9 Calitatea vieții	pag 47
2.10 Factori predictivi în tratamentul cancerului de hipofaringe	pag 51
2.10.1 Factori predictivi generali	pag 51
2.10.2 Factori predictivi înainte de începerea tratamentului	pag 56
2.10.3 Factori predictivi ai răspunsului terapeutic	pag 60
2.10.4 Factori predictivi în perioada de follow-up	pag 60

CAPITOLUL 3: Dezvoltarea teoretică

3.1 Materiale și metodă	pag 61
3.2 Rezultate clinice și corelații statistice	pag 70
3.2.1 Caracteristici socio-demografice ale pacienților înrolați	pag 70
3.2.2. Descrierea eșantionului studiat din punctul de vedere al caracteristicilor tumorale	pag 80

3.2.3. Analiza lotului de pacienți din punctul de vedere al comorbidităților	pag 87
3.2.4. Tratamentul principal inițial	pag 97
3.2.5. Traheostoma în managementul carcinomului scuamos de hipofaringe	pag 99
3.2.6. Gastrostoma în neoplasmul scuamos de hipofaringe	pag 110
3.2.7. Calitatea vieții (QoL) pacienților cu neoplasm de hipofaringe	pag 115
3.3 Corelații statistice în testarea de factori predictivi	pag 140
A. Corelații și influențe asupra end-point	pag 140
B. Identificarea de factori predictivi ai edemului radice	pag 161
C. Analiza recidivelor identificate în cadrul studiului	pag 164
3.4 Studii de caz	pag 200
3.4.1 Caz clinic I	pag 200
3.4.2 Caz clinic II	pag 203
CAPITOLUL 4: Concluzii și propuneri	pag 209
4.1 Concluziile studiului	pag 209
4.2 Propuneri	pag 214
CAPITOLUL 5: Referințe bibliografice	pag 215

1. INTRODUCERE ÎN PROBLEMATICA TEZEI DE DOCTORAT

1.1 NEOPLASMUL DE HIPOFARINGE: NOȚIUNI INTRODUCTIVE

Neoplasmul de hipofaringe împreună cu cel al esofagului cervical reprezintă unele dintre cele mai complexe și dificile patologii din sfera ORL. Cancerul de hipofaringe este o patologie mai rar întâlnită, caracterizată prin diagnosticare tardivă, în stadii avansate, iar aspectul histopatologic în marea majoritate a cazurilor este cel de carcinom scuamocelular. Cu toate acestea, carcinomul scuamocelular hipofaringian reprezintă între 3% și 5% din totalul carcinoamelor scuamocelulare ale capului și gâtului. (1)

Carcinomul de hipofaringe este neoplasmul cu prognosticul cel mai nefavorabil dintre toate cancerele sferei ORL, deoarece prezintă extensie submucoasă inferioară semnificativă, reprezentând astfel una dintre cele mai complexe și dificile patologii. La momentul diagnosticului, 40% din cazuri asociază metastazare ganglionară, iar 50% din pacienți sunt încadrați în stadii avansate (T3 N1-2) (2), asociind astfel și o rată mare de deces (până la 30% în primul an de la diagnostic și o rată de supraviețuire la 5 ani de doar 25% -în cazul Europei) (1).

Întrucât simptomele incipiente de tipul tulburărilor de deglutiție sau prezența formațiunilor laterocervicale sunt de obicei neglijate, diagnosticarea stadiilor incipiente este întâmplătoare, cei mai mulți pacienți prezentându-se la consult abia atunci când simptomatologia de tipul: disfonie și dispnee, disfagie cu otalgie reflexă indică o boală avansată, extinsă la structurile de vecinătate (laringe, paralizie de nerv laringeu recurent sau extensia la nivelul peretelui posterior faringian și la fascia prevertebrală) (1,2).

Metodele de tratament sunt variate și includ tehnici chirurgicale de tipul faringolaringectomiei parțiale sau totale cărora li se asociază sau nu radioterapie adjuvantă, tehnici nonchirurgicale ce au ca scop menținerea laringelui (radioterapie și chimioterapie) - toate însă prezintă un dezavantaj major: cel al neîmbunătățirii supraviețuirii. Tehnicile oncologice sunt într-o permanentă dezvoltare cu diverse scheme de tipul radiochimioterapiei concomitente sau a chimioterapiei de inducție urmate în cazul răspunsului la tratament de radioterapie definitivă.(3)

De asemenea, radioterapia a beneficiat de îmbunătățiri prin dezvoltarea tehnicilor de radioterapie cu intensitate modulată (IMRT) ce au ca beneficiu principal reducerea dozei de radiație ce ajunge la nivelul glandei parotide și scade astfel gradul de xerostomie asociat

postprocedural, însă prezintă de asemenea dezavantajul unor ședințe cu durată mai lungă și distribuție neomogenă la nivelul țintelor tumorale față de tehnicile anterioare (4).

În contextul unei supraviețuiri limitate din cauza bolii avansate și agresive, a lipsei superiorității unui tip de tratament față de altul, aspectele ce devin importante în alegerea metodei de tratament sunt reprezentate de calitatea vieții pacienților – aspecte ce sunt modificate în ambele metode de tratament însă în moduri diferite. Tehnicile chirurgicale includ excizia laringelui și modifică aspectul fizic, imaginea de sine, asociază dificultăți de comunicare și izolare socială, în timp ce tehnicile conservatoare (5) asociază frecvent tulburări semnificative ale tulburărilor de deglutiție. Ținând cont de faptul ca cel mai frecvent pacienții operați beneficiază și de radioterapie adjuvantă, putem afirma că cel puțin în ceea ce privește tratamentul neoplasmului de hipofaringe tratamentul chirurgical de obicei asociază o scădere mai semnificativă a calității vieții. (6)

Traheostomia reprezintă tehnica chirurgicală prin care se scurtcircuitează pasajul nasofaringolaringian și se realizează prin fenestrarea traheei cervicale la nivelul peretelui său anterior. Pacienții laringectomizați rămân toată viața cu acest mod de inspir întrucât intraoperator se excizează organul la nivelul căruia se formează vocea primară, respectiv laringele. Tehnicile oncologice păstrează laringele, însă pot asocia nevoia efectuării acestei proceduri preprocedural fie din considerente ale localizării și a volumului tumoral, fie din prisma edemului laringian marcat asociat tratamentului radioterapic (7).

Întrucât marea majoritate a pacienților este diagnosticată în stadii avansate (T3-T4), metodele chirurgicale parțiale sau cele ce urmăresc preservarea laringelui nu sunt fezabile, iar opțiunile chirurgicale rămase sunt cele radicale, mutilante, ce includ un stres chirurgical semnificativ ce se suprapune adesea unor comorbidități semnificative, unei vârste avansate și mai ales, prezintă o scădere semnificativă a calității vieții prin impactul prezentat de necesitatea traheostomiei permanente, lucru ce pentru mulți pacienți este greu de acceptat.

Tehnicile nonchirurgicale oncologice, deși pot conduce temporar sau permanent prin instalarea edemului postradic semnificativ la necesitatea traheostomiei, sunt mai des acceptate ca metodă principală de tratament din prisma oportunității de decanulare ce poate să apară în situația răspunsului la tratament, a absenței stresului chirurgical și mai ales, din prisma unei calități a vieții mai bune. Metodele de tratament chirurgicale în cazurile avansate necesită completarea tratamentului prin radioterapie adjuvantă și asociază astfel toate efectele adverse ale radioterapiei suplimentar celor postoperatorii. Din prisma acestor aspecte, majoritatea pacienților în ultimii ani aleg metoda de tratament ce le oferă o calitate a vieții cât mai bună și refuză tratamentul chirurgical per primam.

Efectele adverse cele mai frecvente ce apar în urma radioterapiei sunt: scăderea cantității și a calității salivei, disfonie prin apariția edemului localizat la nivelul glotei ce poate duce în situațiile tumorilor voluminoase la insuficiență respiratorie acută prin îngustarea lumenului laringian, hipoguezia- pierderea gustului, apariția mucozitei radice la nivelul întregului tract digestiv, precum și disfagia prin scăderea sensibilității senzitive. Toate aceste efecte sunt întâlnite în cazul pacienților cu neoplasme de sferă ORL și modifică semnificativ calitatea vieții pacienților.

Prezenta lucrare are ca obiective principale:

- identificarea factorilor predictivi ai necesității traheostomiei la pacienții tratați conservator,
- estimării răspunsului terapeutic și a posibilității decanulării postprocedural, precum și
- analiza comparativă a calității vieții pacienților traheostomizați în funcție de tratamentul urmat.

Obiectivele secundare vizează:

- Caracteristicile epidemiologice ale lotului de pacienți și compararea datelor obținute cu cele din literatura de specialitate (incidență, prevalență, simptomatologie și semiologie clinică, stadializare, metode de tratament și răspuns terapeutic, calitatea vieții, etc.)
- Identificarea de factori predictivi ai răspunsului terapeutic favorabil sau negativ și a oportunității de decanulare la terminarea tratamentelor conservatoare la pacienții traheostomizați
- Compararea aspectelor ce țin de calitatea vieții pacienților operați versus cei tratați conservator,
- Compararea din punctul de vedere al modului de realizare al traheostomiei (de urgență sau electivă) a incidentelor asociate procedurilor
- Identificarea factorilor predictivi ai riscului de edem faringo-laringian postradioterapie la pacienții traheostomizați electiv

REZULTATE ORIGINALE

1.2 METODE DE CERCETARE

Studiul pe baza căruia a fost redactată această lucrare este unul retrospectiv (Ianuarie 2018-Iulie 2022)- prospectiv (August 2022-Martie 2023), obiectiv, analitic, descriptiv ce are ca principale scopuri identificarea următoarelor aspecte la populația de pacienți diagnosticați și tratați în clinica ORL a Spitalului Universitar de Urgență Militar Central “Dr. Carol Davila” București:

- Caracteristicile epidemiologice ale lotului de pacienți și compararea datelor obținute cu cele din literatura de specialitate (incidență, prevalență, simptomatologie și semiologie clinică, stadializare, metode de tratament și răspuns terapeutic, calitatea vieții, etc.)
- Identificarea de factori predictivi ai răspunsului terapeutic favorabil sau negativ și a oportunității de decanulare la terminarea tratamentelor conservatoare la pacienții traheostomizați
- Compararea aspectelor ce țin de calitatea vieții pacienților operați versus cei tratați conservator,
- Compararea din punctul de vedere al modului de realizare al traheostomiei (de urgență sau electivă) a incidentelor și a complicațiilor asociate procedurii
- Identificarea factorilor predictivi ai riscului de edem faringo-laringian postradioterapie la pacienții traheostomizați electiv

Se utilizează foile de observație clinică a pacienților internați în perioada menționată, explorările paraclinice efectuate în cadrul spitalului, precum și cele efectuate în alte centre cu acordul și permisiunea pacienților, analizele de laborator, imaginile obținute în cadrul explorărilor complementare examenului clinic ORL și de nervi cranieni (fibroscopie nazofaringolaringiană, endoscopie cu tijă rigidă, endoscopie digestivă superioară), consulturi interclinice. Diagnosticul de certitudine pentru toți pacienții este cel histopatologic obținut în urma biopsierii formațiunii tumorale sub anestezie generală (microlaringoscopie suspendată cu biopsierea leziunii).

Toți pacienții au fost investigați imagistic (examen CT, RMN și fibroscopic), cărora li s-au adăugat examinări complementare a întregului corp (în vederea excluderii metastazelor la distanță), au efectuat endoscopie digestivă superioară (cu rolul de a evalua extensia și prezența unui eventual neoplasm de esofag cervical), iar în cazuri selectate a fost efectuat și examen PET-CT atunci când a existat suspiciunea persistenței sau a extensiei tumorale. Stadializarea,

reevaluările au fost efectuate atât de medicul oncolog, ORL, radiolog și radioterapeut, iar opțiunile terapeutice au fost discutate în cadrul unei comisii multidisciplinare ținând cont de toate elementele obiective ale tumorii, comorbidităților și a stadiului bolii, cât și de opțiunea și așteptările pacientului.

Prezentul studiu a fost aprobat de Comisia de Etică Universitară a Universității Titu Maiorescu București prin Hotărârea nr. 15/28.06.2022 și de Comisia de etică a Spitalului Universitar de Urgență Militar Central “Dr. Carol Davila” prin procesul verbal nr. 538/04.08.2022.

3. DEZVOLTAREA TEORETICĂ

3.1 MATERIALE ȘI METODĂ

Prezenta lucrare cuprinde un lot de 53 de pacienți diagnosticați cu neoplasm de hipofaringe, diagnosticați, tratați și reevaluați în cadrul secției ORL a Spitalului Universitar de Urgență Militar Central “Dr. Carol Davila” din București în perioada 1.01.2018-31.03.2023, studiu retrospectiv-prospectiv, obiectiv, analitic, descriptiv, nerandomizat.

Selectarea pacienților din lotul de studiu s-a realizat prin aplicarea unor criterii de includere și excludere.

Criteriile de includere au fost reprezentate de:

- diagnostic pozitiv confirmat histopatologic al bolii studiate,
- localizarea neoplasmului la nivelul hipofaringelui,
- absența unor afecțiuni psihice majore,
- prezența consimțământului informat
- acordul de utilizare a datelor din foaia de observație în scopuri de cercetare.

Criteriile de excludere:

- prezența unor afecțiuni psihiatrice majore,
- pacienți care au prezentat forme de neoplasm de laringe sau orofaringe fără extensie la nivelul hipofaringelui,
- pacienți fără confirmare histopatologică,
- pacienți fără acord de utilizare a datelor din foaia de observație în scopuri de cercetare.

Datele utilizate în lucrare au fost obținute consultând foile de observație clinică ale pacienților internați în clinica ORL în perioada ianuarie 2018-martie 2023, precum și baza de date a spitalului (foile de observație electronice).

Evaluarea clinică a pacienților s-a realizat prin efectuarea examenului clinic ORL și de nervi cranieni completat cu fibroscopie nazofaringolaringiană și/sau endoscopie cu tija rigidă de diferite grade (0° , 30° , 70° , 90°) (Fig. 1, 2, 3:A,B,C; 4:A,B).

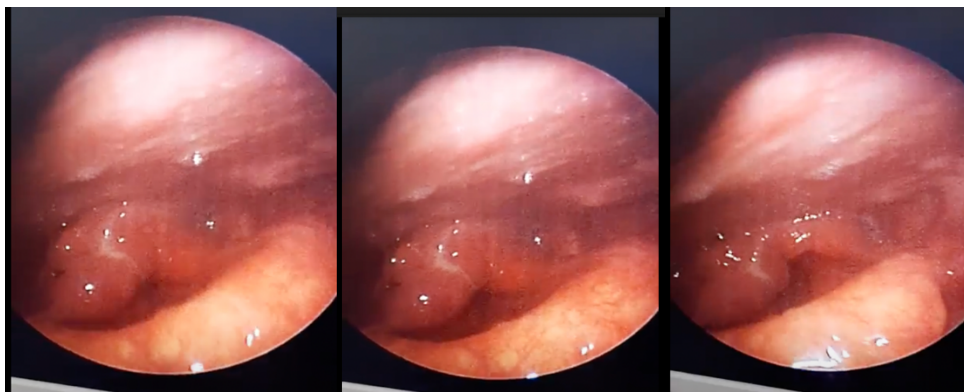
Studiul prezintă avizul Comisiei de Etică Academică din cadrul “Universității Titu Maiorescu” București nr. 15/2022 și al Comisiei de Etică a “Spitalului Universitar de Urgență Militar Central Dr. Carol Davila” București nr 538/2022. Toți pacienții incluși în lot au semnat în consimțământul informat că sunt de acord cu utilizarea datelor în scopuri de cercetare și publicare a rezultatelor.



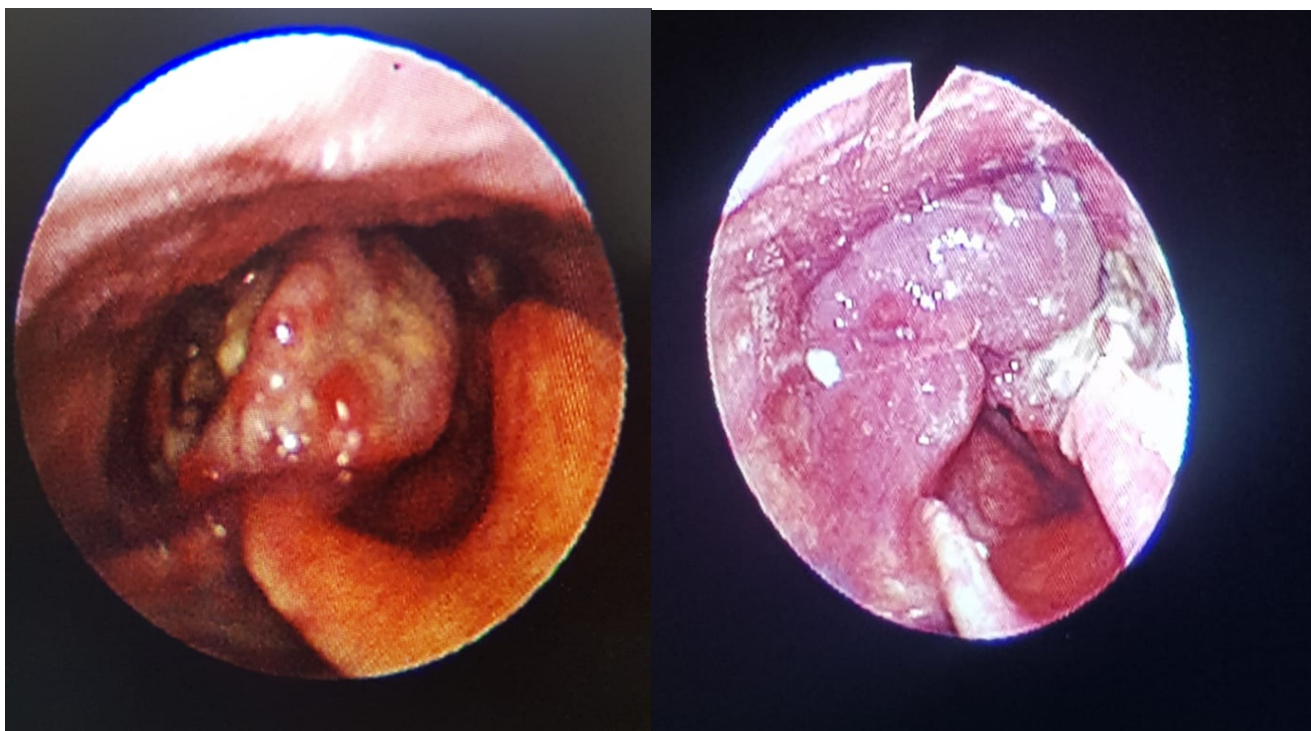
Figură 1 Aspect clinic al unui pacient la diagnostic. Vedere laterală



Figură 2 Aspect clinic al unui pacient la diagnostic. Vedere anterioară



Figură 3 A.B.C Aspect fibroscopic la diagnostic. Extensie la nivelul hemilaringelui de aceeași parte cu tumora și fixarea CV în poziție paramediană



Figură 4 A, B: Aspecte fibroscopice ale tumorilor la diagnostic. Se remarcă extensia locală către regiunile de vecinătate

De asemenea pacienții au beneficiat de Endoscopie Superioară Digestivă (EDS) pentru evaluarea eventualei extensii de vecinătate a neoplasmului.

Paraclinic: analizele de laborator pentru pacienții incluși în studiu au fost efectuate în cadrul clinicii și au fost urmăritți următorii parametri biologici: din hemoleucogramă (nr Leucocite, nr Eritrocite, nr Trombocite, valoare Hemoglobină); din coagulogramă (INR, Timp Quick-TQ, Activitate de Protrombina -AP); din biochimie (Glicemie, Uree, Creatinină, Bilirubină Totală, GPT/ALT; GOT/AST); Viteza de sedimentare a hematiilor -VSH.

Stadializarea cazurilor s-a efectuat pe baza investigațiilor paraclinice imagistice: examen Computer Tomograf (CT) cu substanță de contrast, Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN) cu substanță de contrast, iar pentru câțiva pacienți a fost necesară utilizarea examenul

Tomograf cu Emisie de Pozitroni (PET-CT) în vederea stabilirii prezenței bolii reziduale. De asemenea, s-au utilizat stadializarea TNM coroborată cu cea a AJCC (American Joint Committee on Cancer).

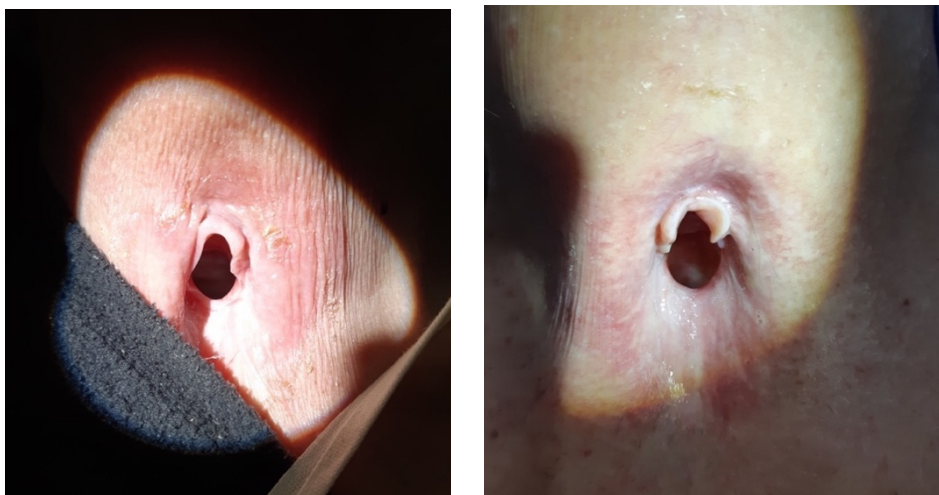
În vederea stabilirii diagnosticului de certitudine toți pacienții au efectuat Laringoscopie Suspendată (LSS) cu biopsia leziunii și trimiterea pieselor la examenul histopatologic. Pentru LSS s-a utilizat Anestezie Generală cu intubație orotraheală (IOT) sau endotraheală (ET) pentru pacienții care au prezentat insuficiență respiratorie acută, iar intervenția a avut loc după traheostomie.

Metodele de tratament efectuate în clinică au fost alese în funcție de stadiul bolii, starea generală a pacientului, decizia comisiei oncologice și nu în ultimul rând, opțiunea informată a pacientului. Pentru lotul de pacienți studiat opțiunile terapeutice au constatat în: laringectomie totală cu faringectomie parțială și evidare jugulocarotidiană bilaterală, urmată de radioterapie adjuvantă și radioterapie tehnica IMRT VMAT paliativ + Chimioterapie.

După informarea privind opțiunile terapeutice în funcție de stadiul bolii, pacienților ce au ales tratamentul oncologic (radiochimioterapie) li s-a propus montarea de canula traheală preprocedural. Pacienții care au refuzat au fost evaluați în continuare local în timpul tratamentului, realizându-se procedura doar în urgență, în cazul apariției sindromului asfixic. În cazul pacienților tratați chirurgical prin laringectomie cu faringectomie și evidare ganglionară jugulocarotidiană, traheostomia a fost realizată intraoperator și nu separat, ca în cazul pacienților tratați conservator.

Tehnica de traheostomie utilizată a fost cea transistmică prin incizie verticală (de la marginea superioară a cartilajului cricoid la furculița sternală) utilizând anestezie locală și infiltrarea țesuturilor prelaringiene plan cu plan cu Xilină 0,5%. S-au montat canule traheale de argint cu mandren ce au fost schimbate zilnic, iar între zilele 5-7 postprocedural canula de argint a fost înlocuită cu canulă din polimeri speciali sau silicon. Pe perioada spitalizării pacienții și aparținătorii acestora au fost învățați cum să îngrijească traheostoma și canula traheală în vederea reducerii incidentelor (decanulare accidentală, formarea dopului pe canula traheală, sângerare din plagă).

Complicațiile monitorizate la fiecare pacient traheostomizat: obstrucția canulei de traheostomie prin secreții și dopuri de mucus, decanularea accidentală, infecția plăgii de traheostomie în absența îngrijirii corecte, dezvoltarea de țesut de granulație stomal și peristomal ce crește riscul apariției de leziuni și sângerare la nivelul plăgii, precum și numărul de astfel de evenimente (Fig. 5).



Figură 5 A, B. Prezența țesutului de granulație la nivelul orificiului de traheostomă

Pentru a evalua cât mai obiectiv starea generală, comorbiditățile, precum și riscurile de mortalitate și complicații, am utilizat chestionare standardizate a căror utilitate a fost demonstrată în studii anterioare (141, 142): Adult Comorbidity Evaluation- 27 (ACE-27) și Karnofski Performance Status Scale (KPSS). Calitatea vieții a fost cuantificată utilizând chestionarul dezvoltat de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) utilizând modulul pentru neoplasmele regiunii capului și gâtului (EORTC QLQ-H&N35), versiunea în limba română.

Întrucât studiul are o componentă de pacienți din lot retrospectiv cărora nu li se poate aplica chestionarul, am utilizat principalii itemi ai chestionarului (durere, tulburări de deglutiție, vorbire, utilizare de analgetice, prezența gastrostomei, contact social, capacitatea de a deschide gura, modificări la nivelul simțurilor olfactiv și gustativ), precum și prezența sau absența sindromului de insuficiență respiratorie acută la momentul prezentării.

Datele pacienților și metodologia statistică

Au fost întocmite tabele în Microsoft Excel în cadrul cărora au fost introduse datele obținute din foile de observație ale pacienților cuprinși în studiu, ce au corespuns etapelor de evaluare (evaluarea inițială; evaluarea la 1 lună de la traheostomie, din timpul tratamentului oncologic sau postoperator și evaluarea finală - după terminarea tratamentului, la minim 3 luni). Pentru fiecare dintre aceste etape au fost utilizate ca instrumente de măsurare: valorile constantelor biologice, prezența și numărul incidentelor legate de prezența traheostomei, prezența gastrostomei și modul de montare (clasic sau PEG), prezența acuzelor subiective legate de calitatea vieții.

Analiza statistică s-a axat pe protocolul unui studiu clinic observațional, unicentric, ambispectiv, unitatea de observare fiind pacientul internat cel puțin o dată în decursul perioadei

ianuarie 2018- martie 2023 într-o clinică ORL universitară din București, cu diagnosticul confirmat histopatologic de neoplasm de hipofaringe, cu sau fără traheostomie.

Sursa datelor a fost reprezentată de:

- registrul de internări,
- foaia de observație a pacientului (fișă fizică și baza de date electronică a SUUMC)
- chestionar de calitate a vieții - QoL adaptat după chestionarul EORTC utilizând modulul pentru neoplasmele regiunii capului și gâtului (EORTC QLQ-H&N35), versiunea în limba română, completat de doctorand-investigat-unic, în urma interviului realizat cu bolnav/apartinător, sau pe baza datelor din foaia de observație).

Variabilele de interes considerate necesare studiului s-au structurat în variabile cantitative sau respectiv calitative și au cuprins:

- **caracterizarea pacienților** (variabile continue : ID (nr fișă), anul nașterii, vârsta la diagnostic, vârsta la data traheostomiei, vârsta la evaluarea QoL; variabile nominale: sex (M,F), mediu de proveniență (U/R), ocupație (salariat/pensionar/șomer/fără ocupație)
- **caracterizarea afecțiunii** (variabile ordinale: Stadiu (T₁-T₄- clasificarea americană AJCC edițiile 7 și 8); Diferențiere a grading-ului G_i (G₁₋₄) ; variabile nominale: LT - Localizare tumorală cu menționarea segmentului); TH - Tip histopatologic ; variabile dichotomiale: prezența adenopatiei laterocervicale ; prezența recidivei
- **factori de risc aferenți profesiei și stilului de viață** : variabile dichotomiale: Expunere toxic , Fumat, Consum de alcool
- **comorbidități** – variabile dichotomiale : Cardiiovasculare, Respiratorii, Diabet zaharat, Alte neoplasme, Gastroenterologice, Tulburări de coagulare, Alergii), variabile continue: scorul ACE-27; scorul Karnofski Performance Status Scale (KPSS)
- **date privind intervențiile** - data diagnosticului, operat (DA/NU), anul operației, anul traheostomei, durata dintre diagnosticare și traheostomie (luni), anul evaluării (luni) (intervalul dintre traheostomie și evaluare), număr internări, tratament principal inițial
- **Evoluția la finalul tratamentului radiochimioterapic** –(F/ST/NF) favorabilă (scădere volum tumoral/permeabilitate laringe); staționar; evoluție neinfluențată de tratament
- **Date intervenție: tip traheostomie** - montată ca urgență / electiv, (U/E) , Incidente în timpul menținerii traheostomei (DA/NU), numărul incidentelor; prezența gastrostomei, precum și tipul de gastrostomă (classic/ PEG)

- **Sindroame prezente la momentul internării**

- digestiv faringian (odinofagie/disfagie), DA/NU;
- respirator (dispnee) DA/NU;
- fonator; DA/NU;
- senzitiv DA/NU (cu menționarea- hiperestezie, hipoestezie, parestezii);
- senzorial DA/NU (disguezii=tulburări subiective)

- **Prezența fenomenelor de radiomucită** DA/NU

- **Valori de laborator la 3 momente:** (la prima internare pretraheostomie T1, reevaluare la 1 lună după traheostomie T2, T3 la finalul tratamentului oncologic sau combinat) :
Număr leucocite, eritrocite, trombocite, hemoglobină, INR, TQ, AP, VSH, uree, creatinina, bilirubina totală, ALT, AST, PCR, glicemie

- **Calitatea vieții (QoL)**

Chestionar EORTC modulul H&N35, varianta în limba română adaptat pentru pacienții tratați RCH de primă intenție (4 pacienți)

În prima fază a analizei statistice, variabilele au fost *descrie* în acord cu tipul lor: pentru cele calitative, sintetizate ca prezentare în tabele de contingență „r x c”, majoritatea 2x2, s-au calculat indicatori de structură și intensitate (frecvențe absolute și relative); compararea acestor indicatori s-a făcut prin aplicarea testului X^2 sau când condițiile de utilizare a testului nu au putut fi respectate, prin aplicarea Fischer’s Exact Test.

Variabilele cantitative s-au descris prin indicatori de tendință centrală și dispersie (medie și abatere standard). Pentru compararea a două medii s-a aplicat testul “t” Student pentru eșantioane independente, pentru mai multe variabile s-a utilizat analiza de variație ANOVA, respectându-se condițiile de independență, normalitate și homoscedasticitate. Când aceste condiții nu au putut fi respectate (de exemplu- rezultatul constantelor biologice/ pacientul comparat cu el însuși, în diferite momente de monitorizare) s-a aplicat testul Mann~Whitney sau testul Kruschal~Wallis.

Pentru identificarea unor parametri care pot prezice evoluția pacienților (prognosticul acestora) s-a testat *regresia logistică*, aplicarea acesteia fiind însă condiționată de limitele studiului. Aplicarea analizei de corelație a permis, de asemenea, identificarea relațiilor dintre unii parametri studiați.

Pentru a evidenția și/sau caracteriza calitatea factorului studiat (risc, protecție, indiferent), acolo unde condițiile de calcul au permis s-a calculat riscul estimat odds-ratio (OR), raportul cotelor dintre probabilitatea factorului de risc testat la un sublot față de

probabilitatea în alt sublot (exemplu- Riscul radioedemului în lotul traheotomizat de urgență (U) vs electiv (E)).

În raport cu obiectivele studiului și analiza statistică aplicată am considerat util ca metodologia sa fie detaliată la capitolul respectiv pentru a facilita interpretarea rezultatelor.

Convențional, indiferent de testul aplicat, respingerea sau acceptarea ipotezei nule (H_0), interpretarea diferenței s-a făcut la un prag de semnificație, ***p-value, mai mic sau egal cu valoarea de 0.05***; p-value reprezintă probabilitatea ca diferența statistică să se datoreze întâmplării; valoarea lui “p” s-a interpretat conform tabelului de mai jos (Tabel 1).

p-value	Interpretare
$p > 0.05$	diferența nu este semnificativă, orice diferență este atribuibilă întâmplării
$0.01 < p < 0.05$	diferența este statistic semnificativă; se respinge H_0
$0.001 < p < 0.01$	diferență foarte semnificativă, se respinge H_0
$p < 0.001$	diferență înalt semnificativă, se respinge H_0

Tabel 1 Interpretarea diferenței statistice în funcție de mărimea pragului de semnificație

În eventualitatea lipsei unor diferențe statistice ($p > 0.05$), situație ce poate fi datorată numărului relativ mic de cazuri, am considerat necesară calcularea “puterii testului”; aceasta ne arată care este probabilitatea ca un test statistic să detecteze “*un efect real*”, care este șansa de confirmare a rezultatelor cercetării; în raport cu variabilele studiate, puterea testului a variat între 6.8 și 9%, eroarea maximă acceptată a fost sub 10%.

Dacă *reprezentativitatea* lotului este sensibilă la alegerea *la întâmplare* a cazurilor înrolate, pragul de semnificație “p”, precum și puterea testului, sunt sensibile la mărimea lotului de studiu- cu cât crește volumul eșantionului cu atât și *precizia* rezultatelor crește.

Indiferent de numărul de internări/consultații din perioada studiată, pacientul a fost inclus în lot *o singură dată*, ca unitate de observare unică. ***Lotul global de studiu*** a fost constituit inițial din **53 de pacienți**, diagnosticați și confirmați histopatologic cu neoplasm de hipofaringe. ***Lotul final***, cu informațiile necesare atingerii obiectivelor propuse cuprinde **33 de pacienți**; doar 2 dintre pacienții eliminați din analiză a avut montată traheostomă, în urgență, rata de excludere încadrându-se în procentul acceptat de 20% a pierderii de sub urmărire.

Se consideră (C. Vlădescu, 2000) că “bolnavii internați într-o clinică universitară -chiar dacă sunt studiați toți pacienții internați dintr-un an calendaristic- nu pot da o imagine reală asupra ansamblului populației din teritoriu, deoarece caracteristicile acestor pacienți pot diferi de ale celor internați în spitale mai puțin specializate” (143).

Data fiind însă alegerea *întâmplătoare* a bazei de studiu, nivelul ridicat de accesibilitate a acestora precum și *alegerea întâmplătoare a subiecților studiați*, lotul de studiu poate fi considerat *reprezentativ*, cu un *nivel de încredere de 95%*, pentru *orice unitate medicală ORL cu dotarea tehnică și umană* (pentru a putea evalua pacienții și a îi trata în aceleași condiții) similară celei din studiu care tratează cazuri de neoplasm de hipofaringe, *candidate la traheostomie, similare ca severitate și complexitate* celor înrolate în teză.

Existența programelor specializate ne oferă posibilitatea calculării facile fie a eșantionului minim necesar, fie a erorii de aproximare. Datele colectate, considerate ca având validitate, siguranță și acuratețe, au fost introduse într-o bază de date Excel, special proiectată pentru studiu. Deoarece studiul are un atât un lot global, cât și subploturi sub 100 de pacienți, în mod uzual reprezentările procentuale nu se calculează, însă în acest studiu vom prezenta și rapoartele procentuale deoarece este vorba despre o patologie rară și pentru a facilita interpretarea/vizualizarea rezultatelor obținute.

Pentru prelucrarea datelor a fost utilizat pachetul de programe SPSS, ediția 27.

Prezentarea rezultatelor s-a făcut cu grafice de structură (PIE-placintă), bare de frecvență sau box-plot.

În interpretarea rezultatelor trebuie ținut seama de ***limitele studiului***, datorate:

- ✓ Caracterului bolii studiate- boala rară, ce implică nu numai un număr redus de cazuri dar și condiționări/imposibilitatea de a aplica tehnici statistice de analiză
- ✓ Accesul limitat în arhiva spitalului – în arhiva spitalului sunt accesibile doar foile de observație din anul 2018-prezent, celelalte foi sunt depozitate în altă locație, dificil de accesat.
- ✓ Lipsa unui registru/evidențe naționale a bolnavilor cu neoplasm de hipofaringe
- ✓ Lipsa informațiilor privind supraviețuirea pacienților
- ✓ Imposibilitatea aplicării chestionarului complet QoL în segmentul de studiu retrospectiv
- ✓ Restricțiilor COVID (limitarea accesului pacienților la serviciile medicale pe perioada stării de urgență, iar ulterior, în starea de alertă, a reticenței pacienților de a se adresa unităților medicale)

3.2 REZULTATE CLINICE

3.2.1 Caracteristici socio-demografice ale pacienților înrolați în studiu

Pe baza criteriilor de includere și excludere au fost înrolați în studiu un număr de 53 pacienți, diagnosticați cu neoplasm de hipofaringe confirmat histopatologic, ce au fost internați în perioada ianuarie 2018- martie 2023 în clinica ORL. Lotul de pacienți este compus preponderent sexul masculin (50 bărbați/3 femei). Din lotul studiat, un număr de 20 de pacienți nu au efectuat niciun tratament sau nu au terminat tratamentul propus, informațiile acestora fiind incomplete și au determinat excluderea din analiza axată pe traheostomie.

În raport cu obiectivele analizei, lotul global a fost stratificat în subploturi de interes, vizate fiind cele aferente aplicării traheostomiei (Tabel 2). Subploturile utilizate în studiu- **E** (electiv)- traheotomia a fost realizată în absența insuficienței respiratorii acute, **U** (urgentă)- traheotomia a fost realizată în prezența sindromului asfiox, iar ultimul subplot- **F** (fără)- pacienți cărora pe parcursul studiului nu le-a fost efectuată traheotomia.

Traheotomia a fost efectuată la un număr de 36 de pacienți, 11 pacienți (1F, 11B) (31%) elective (E), respectiv 25 pacienți (25B) (69%) în urgență. Au fost operați (laringectomie totală cu faringectomie parțială) un număr de 6 pacienți (1F, 5B)(11%), iar pentru un pacient a fost necesară traheotomia de urgență preoperator în prezența insuficienței respiratorii acute.

TOTAL LOT		TOTAL LOT			Montarea Trah		TIP Trah	
MONITORIZARE		EVOLUȚIE POST TRAT	NUMĂR SUBIECȚI	%	Trah -	Trah +	Electiv	Urgență
În supraveghere medicală	37	F	12	22.6	1	11	6	5
		NF	15	28.3		15	4	11
		S	10	18.9	2	8	1	7
Pierduți din evidență	16	X	16	30.2	14	2		2
TOTAL	53	Total	53	100.0	17	36	11	25

Tabel 2 Caracterizarea lotului global pacienți și a subploturilor aferente (Trah= fără traheostomie, Trah+ = cu traheostomie, F- favorabil, NF- nefavorabil, S- staționar, X- necunoscut)

	Tip Traheostomă		p
	Urgență (N=22)	Electivă (N=11)	
Fumat	16	5	>0.05
Alcool	10	0	0.013

Tabel 3 Distribuția obiceiurilor pacienților în funcție de tipul de traheostomă și relevanța statistică a acestora

Concluzia subcapitolului

Nu s-au evidențiat diferențe semnificative între profilurile socio-demografice, nu s-au evidențiat caracteristici ce pot recomanda/predisune pentru traheostomie. Testarea asocierii

între tipul de traheostomă și variabilele studiate aplicate lotului restrâns de pacienți pentru care există un profil complet al evoluției (33 pacienți) identifică la nivelul subloturilor definite de tipul traheostomei similitudini în ceea ce privește caracteristicile socio-demografice, fapt ce permite compararea lor din punctul de vedere al afecțiunilor, al comorbidităților și a caracteristicilor bolii studiate. Din punctul de vedere al vârstei, pacienții traheostomizați în urgență au fost mai în etate decât cei traheostomizați electiv, cu o medie a vârstei >65 ani.

Pacienții traheostomizați în urgență au fost mai frecvent din mediul rural (**OR=1.44**).

Rezultatele favorabile s-au consemnat pentru pacienții cu vârsta sub 60 de ani la momentul diagnosticării. Distribuția factorilor de risc asociați stilului de viață confirmă consumului excesiv de etanol în etiologia neoplasmului de hipofaringe, precum și predispoziția semnificativă statistic pentru necesitatea traheostomei de urgență (**p=0.013**).

3.2.2. Descrierea eșantionului studiat din punctul de vedere al caracteristicilor tumorale

S-au considerat următoarele localizări tumorale (LT)-Tabel 4- unde F (faringe), FE (faringo-esofagiană), FE + FL (faringe + laringe+ esofag), FL (faringe + laringe). De asemenea, localizarea la nivelul faringelui a fost împărțită în următoarele variante- OH (orofaringe + hipofaringe), HF (hipofaringe), HFL (hipofaringe+ laringe), HFE (hipofaringe + esofag cervical). Localizarea tumorală cea mai comună a fost pentru 33 dintre pacienții incluși în lot (62%) la nivelul hipofaringelui cu extensie la nivelul laringelui.

Localizarea tumorală			Subloturi raportate la tipul Trah			Total
			Electiv	Fără	Urgență	
LT	F	Frecventa	4	11	2	17
		% din LT	23.5%	64.7%	11.8%	100.0%
		% din Trah	36.4%	64.7%	8.0%	32.1%
	FE	Frecventa		2		2
		% din LT		100.0%		100.0%
		% din Trah		11.8%		3.8%
	FE FL	Frecventa			1	1
		% din LT			100.0%	100.0%
		% din Trah			4.0%	1.9%
	FL	Frecventa	7	4	22	33
		% din LT	21.2%	12.1%	66.7%	100.0%
		% din Trah	63.6%	23.5%	88.0%	62.3%
Total		Frecventa	11	17	25	53
		% din LT	20.8%	32.1%	47.2%	100.0%
		% din Trah	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
P=0.001						

Tabel 4 Distribuția pacienților în raport cu localizarea tumorală și traheostomia

Montarea traheostomiei a variat semnificativ statistic ($p<0.05$) în raport cu localizarea tumorală la nivelul lotului de pacienți studiat (Tabel 5). Toți pacienții tratați chirurgical prin operație urmată de radioterapie au prezentat localizare la nivelul faringelui și a laringelui. De asemenea, diferențe semnificative statistic ($p<0.05$) s-au evidențiat și la analiza statistică detaliată privind segmentul afectat al faringelui.

		STADIU				Total
		III	IV A	IV B	IV C	
Tip Traheostomie	Electiv	1	5	5	0	11
	Fără	4	6	7	0	17
	Urgență	0	18	3	4	25
Total		5	29	15	4	53

Tabel 5 - Distribuția lotului larg de pacienți (53 pacienți) în raport cu stadiul și tipul traheostomiei

Prezența adenopatiei laterocervicale la momentul diagnosticului a fost confirmată pentru 52 din 53 de pacienți. Toți pacienții operați (6/6 pacienți – 100%) au prezentat extensie la nivelul limfonodurilor cervicale. Această proporție covârșitoare a prezenței adenopatiilor la momentul diagnosticului confirmă prezența tardivă și stadiul avansat încă de la momentul prezentării în clinică.

Analiza lotului restrâns (N=33)

	Tip Traheostomă		Total
	Urgență (N=22)	Electivă (N=11)	
STADIU III	0	1	1
IV A	16	5	21
IV B	2	5	7
IV C	4	0	4
Total	22	11	33

P=0.024, Pearson X^2

Tabel 6 Corelații statistice privind tipul de traheostomă și stadiul tumoral - lot restrâns

Stadiul tumoral a prezentat semnificație statistică (**P=0.024**) în testul Pearson X^2 , cele mai frecvente stadii tumorale: pentru traheostoma de urgență – stadiul IV A (16 pacienți), iar pentru traheostomiile electiv, cu frecvență similară (5 pacienți)– stadiile IV A și IV B.

		Traheostomă		Total
		U (N=22)	E (N=11)	
Segment Afectat	Faringe	1	4	5
	Faringe + Laringe+ Esofag	1	0	1
	Faringe+ Laringe	20	7	27
Total		22	11	33
P=0.048, Pearson X ²				

Tabel 7 Distribuția pacienților din lotul restrâns în funcție de segmentul afectat și tipul traheostomiei

Analiza statistică a subloturilor formate în urma clasificării segmentului (organului) afectat (**P=0.048** Pearson X²) a evidențiat confirmat semnificația localizării tumorale faringiene cu extensie la nivelul laringelui ca fiind o localizare cu predispoziție pentru traheostoma de urgență.

Concluzie subcapitol

Montarea sau nu a traheostomiei a reprezentat o opțiune în raport cu caracteristicile bolii studiate. Pragul de semnificație p ($p < 0.05$ pentru localizarea tumorală- unde cei cu traheostomie au avut localizare preponderent la nivelul Faringe+Laringe, în timp ce pentru cei fără traheostomie, localizarea cea mai frecventă a fost limitată la nivelul Faringelui).

Pentru pacienții netraheostomizați localizarea tumorală la nivelul faringelui a fost Oro- și Hipofaringe simultan, iar pentru pacienții traheostomizați, la nivelul atât al hipofaringelui cât și cu extensie laringiană. Fără a atinge nivelul de semnificație statistică, gradul de diferențiere a tumorii are un profil diferit în raport cu montarea sau nu a traheostomiei. Frecvența efectuării traheostomiei a fost superioară în stadiile IV C (4/4 pacienți, toate traheostomiile au fost efectuate în urgență), iar pentru stadiul IV A (traheostomia a fost efectuată pentru 23/29 pacienți, dintre care 18 de urgență).

Concluzionând informațiile de mai sus, localizarea tumorală simultană la nivelul (hipo)faringelui și a laringelui poate duce la necesitatea unei traheostomii de urgență, începând din stadiul IV A și evoluând către celelalte stadii și mai avansate.

3.2.3. Analiza lotului de pacienți din punctul de vedere al comorbidităților

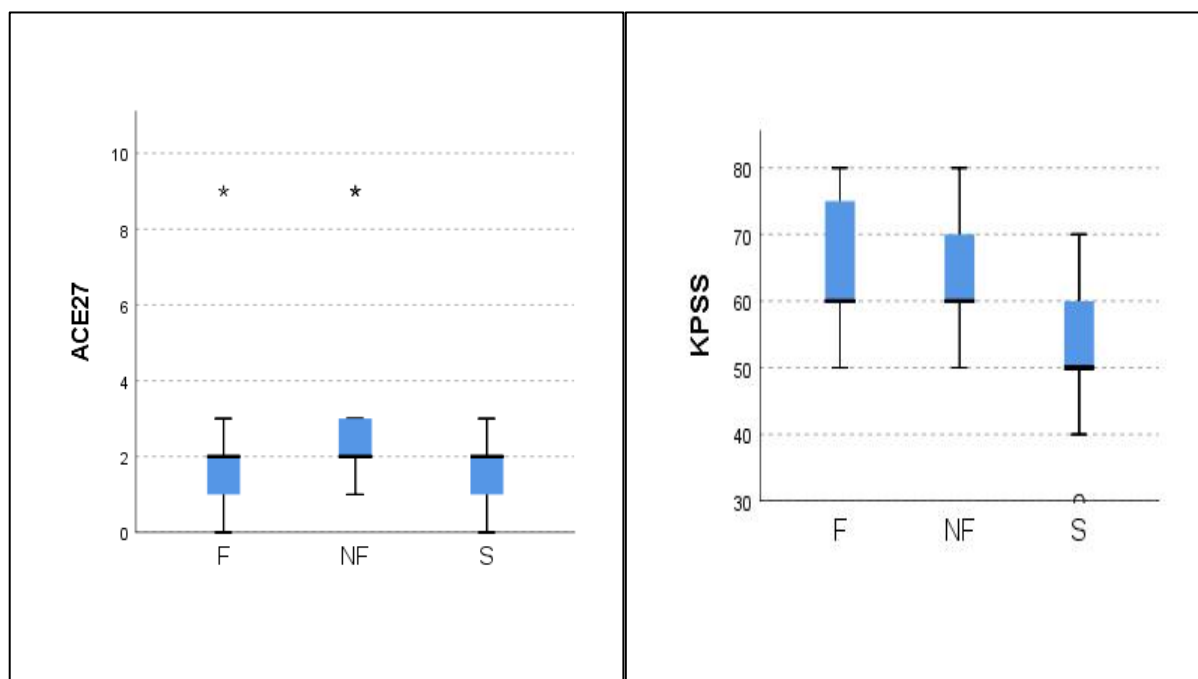
Prezența comorbidităților a fost evaluată în cadrul lotului de studiu atât din punct de vedere al numărului de patologii asociate (Tabel 8, Figura 6- A,B, Figura 7), cât și din punctul de vedere al sistemelor afectate.

La 8 din 10 pacienți incluși în studiu s-a consemnat prezența comorbidităților (44 din 53 de pacienți), iar numărul afecțiunilor asociate bolii studiate au variat între 1 și 15. Frecvența comorbidităților a fost superioară la sublotul de pacienți ce prezentau traheostomie ($p > 0.05$),

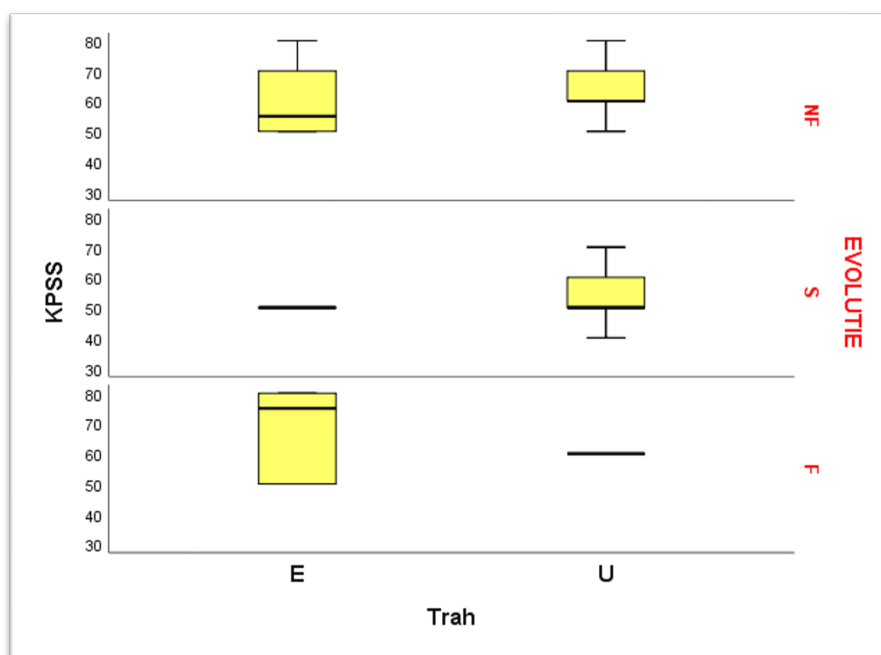
comparativ cu pacienții ce nu au efectuat traheostomie. De asemenea, majoritatea pacienților la care s-a realizat traheotomia de urgență au prezentat boli asociate diagnosticului de bază (30/36 de pacienți), în timp ce la pacienții traheostomizați electiv s-au consemnat asocieri de afecțiuni (peste 4 comorbidități). Toți pacienții operați au prezentat și patologii asociate ale altor organe și sisteme.

			Subloturi raportate la tipul Traheostomiei			Total
			Electiv	Fără	Urgență	
Comorbidități	DA	Frecvența	9	14	21	44
		% din Comorbidități	20.5%	31.8%	47.7%	100.0%
		% din Traheostomii	81.8%	82.4%	84.0%	83.0%
	NU	Frecvența	2	3	4	9
		% din Comorbidități	22.2%	33.3%	44.4%	100.0%
		% din Traheostomii	18.2%	17.6%	16.0%	17.0%
Total		Frecvența	11	17	25	53
		% din Comorbidități	20.8%	32.1%	47.2%	100.0%
		% din Traheostomii	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabel 8 Distribuția pacienților în raport cu prezența comorbidităților și a traheostomiei



Figură 6. A.B. Reprezentarea seriei de valori ale indicatorilor ACE-27, respectiv KPSS în raport cu evoluția la finalul tratamentului



Figură 7 Scorurile KPSS în raport cu evoluția și tipul traheostomei

Concluzia subcapitolului

În cadrul lotului studiat, prezența comorbidităților a fost consemnată la 8 din 10 pacienți (44/53 pacienți), iar la 7 din 10 pacienți ce prezentau comorbidități a fost efectuată traheotomia. Principalul sistem afectat- *cel cardiovascular* nu prezintă un profil semnificativ în raport cu montarea traheostomei. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative ale scorurilor ACE-27 și KPSS în raport cu prezența sau absența traheostomiei și de asemenea, nu s-au evidențiat comorbidități ce favorizează necesitatea unui tip de traheostomie. Singura comorbiditate identificată ca fiind semnificativă în prognosticul nefavorabil a fost *istoricul personal de neoplasm* ($p=0.031$). Pacienții cu cele mai scăzute valori ale KPSS au fost cei din *sublotul staționar* ($p=0.036$).

3.2.4. Tratamentul principal inițial

Datele privind tratamentul principal nu au putut fi colectate pentru toți cei 53 de pacienți incluși în lot, întrucât au fost cazuri în care pacienții nu au efectuat niciun tratament la momentul evaluării sau pacienții au fost pierduți din evidență.

Categoriile de tratament din cadrul clinicii ORL a SUUMC au fost: pentru 6 pacienți *tratament chirurgical* (laringectomie totală cu faringectomie parțială sau totală, urmată de tratament radioterapic), dintre care pentru 2 pacienți a fost necesară suplimentarea tratamentului cu chimioterapie din cauza apariției recidivelor, pentru 25 de pacienți tratamentul principal a fost cel *conservator, radiochimioterapic* în 2 variante – radiochimioterapie

concomitentă și chimioterapie de inducție urmată de radioterapie după reducerea volumului tumoral. Pentru un singur pacient tratamentul a constat în *chimioterapie*, întrucât prezenta istoric de iradiere în doză completă pentru un alt neoplasm, iar tumora prezenta caracteristici de inoperabilitate. *Traheotomia*, a fost efectuată pentru 4 pacienți ce urmau să inițieze tratamentul oncologic, dar la momentul evaluărilor nu aveau efectuată nicio altă procedură. Cu „-” au fost notați pacienții despre care nu s-au putut afla informații legate de tratamentul urmat sau nu s-au prezentat la vizitele programate, fie pacienți ce nu au efectuat niciun tratament între vizitele efectuate în clinica ORL. Tabelul 9 ilustrează informațiile prezentate mai sus.

TRATAMENT	Traheostomă		Total
	DA	NU	
-	3	14	17
Chimioterapie	1		1
Chirurgical + RT + Chimioterapie	2		2
Chirurgical + Radioterapie	4		4
Radiochimioterapie	22	3	25
Traheostomie	4		4
Total	36	17	53

Tabel 9 Distribuția lotului în raport cu tratamentul urmat și efectuarea traheostomiei

		EVOLUȚIA LA FINALUL TRATAMENTULUI			Total
		Favorabil	Nefavorabil	Staționar	
TRATAMENT	Chimioterapie		1		1
	Chirurgical + RCHT		2		2
	Chirurgical + RT	4			4
	RCHT	7	10	5	22
	Traheostomă			4	4
Total		11	13	9	33
P=0.005					

Tabel 10 Distribuția lotului restrâns de pacienți în funcție de tratamentul urmat și de răspunsul la finalul tratamentului

3.2.5. Traheostoma în managementul carcinomului scuamos de hipofaringe

Din lotul total de 53 de pacienți, 36 de pacienți au efectuat traheostomă. Dintre aceștia, 25 de pacienți au prezentat insuficiență respiratorie acută și au necesitat montarea unei traheostome în urgență. 11 Pacienți au fost traheostomizați electiv, în absența insuficienței respiratorii acute, însă au prezentat edem masiv la nivelul hipofaringelui, aspirația secrețiilor de la nivelul hipofaringelui, tumori voluminoase cu extensie la nivelul laringelui și diminuarea spațiului glotic, sau edem postradioterapic persistent cu tendință de creștere în volum. Din cei 36 de pacienți traheostomizați, 33 au prezentat date complete în vederea analizării diferențelor dintre

cele 2 loturi constituite. Pacienții eliminați din analiză au fost traheostomizați de urgență, însă nu s-au prezentat la reevaluările ulterioare și nu s-au putut obține suficiente informații.

EVOLUȚIA LA FINALUL TRATAMENTULUI		Traheostomizați		Fără traheostomă	Total
		URGENȚĂ	ELECTIV		
	Favorabilă	5	6	1	12
	Nefavorabilă	10	4	0	14
	Staționară	8	1	2	11
	X (Pierduți din evidență)	2	0	14	16
Total		25	11	17	53

Tabel 11 Distribuția lotului restrâns de pacienți (N=36) în raport cu tipul de traheostomă și evoluția după tratament

		Tip Traheostomă		Total
		Electiv	Urgență	
Incidente	DA	4	16	20
	NU	7	6	13
Total		11	22	33
p=0.044, frecvența incidentelor diferă semnificativ statistic în raport de tipul traheostomei				

Tabel 12 Clasificarea incidentelor la pacienții traheostomizați

<i>Complicații ale traheostomei</i>	Traheostomă Electivă	Traheostomă de Urgență
<i>Perioperatorii</i>		
Hemoragie	0	0
Pneumotorax	0	0
<i>Postoperator precoce</i>		
Infecție	0	0
Sângerare	2	11
Infectarea plăgii de traheostomie	1	4
Decanulare accidentală	1	2
Emfizem subcutanat	0	0
<i>Postoperator tardiv</i>		
Fistula traheocutanată	0	0
Țesut de granulație peristomal	2	12
Dop	1	1
Traheomalacie	0	0

Tabel 13 Complicații asociate traheostomei (Nota bene- suma complicațiilor este mai mare decât numărul incidentelor deoarece unii pacienți au asociat simultan două sau mai multe complicații în cadrul unei vizite)

Analiza incidentelor a vizat următoarele tipuri de evenimente asociate menținerii traheostomei: sângerare, infecție locală, decanulare accidentală, formarea de țesut de granulație ce obstruează lumenul orificiului de traheostomie, etc.; complicații clasificate în funcție de criteriul temporal al apariției în raport cu efectarea traheostomei (Tabel 13).

Tip incidente/ Frecvență	Tip traheostomă		Total	p
	Electiv	Urgență		
Țesut de granulație peristomal	2	12	14	0.000
Sângerare	2	11	13	0.000
Dop	1	1	2	>0.05
Decanulare accidentală a stomei	1	2	3	0.000
Infectarea plăgii de traheostomie	1	4	5	0.000

Tabel 14 Tipurile de incidente întâlnite în lotul studiat și relevanța statistică (P)

Tabelul 15 prezintă incidentele asociate traheostomei la pacienții tratați chirurgical de primă intenție, pentru care singura complicație relevantă statistic a fost închiderea accidentală a stomei traheale (**p=0.006**). Nu s-au evidențiat diferențe semnificative statistic între frecvența incidentelor la pacienții tratați chirurgical de primă intenție (67% 4 din 6 pacienți) versus cei cu tratament conservator (59%, 16 pacienți din 27), însă frecvența incidentelor a fost semnificativă statistic ($p < 0.05$) crescută pentru pacienții ce au efectuat traheostoma în urgență, în prezența sindromului de insuficiență respiratorie acută (73% față de 36% la cei cu traheostomă electiv).

Tip de incident asociat traheostomei		Operat		Total	p
		DA	NU		
Granulații peristomale	Frecvență	2	12	14	ns
Sângerare	Frecvență	2	11	13	ns
Dop	Frecvență	1	1	2	ns
Închidere accidentală a stomei	Frecvență	1	2	3	0.006
Infecție locală a plăgii	Frecvență	1	4	5	ns

Tabel 15 Incidente asociate traheostomei la pacienții tratați chirurgical de primă intenție

Numărul de incidente asociate traheostomei						
Tip Tratament Inițial	N	Medie	Deviatie Std.	Minimum	Maximum	Median
Conservator + Traheostomă	27	1.37	1.471	0	5	1.00
Tratament chirurgical	6	2.17	1.472	0	4	2.50
Total	33	1.47	1.482	0	5	1.00

Tabel 16 Statistica numărului de incidente în raport cu tratamentul inițial

Tabelul 16 prezintă statistica numărului de incidente în raport cu tratamentul chirurgical de primă intenție și montarea traheostomei. Se remarcă faptul că pacienții tratați chirurgical de primă intenție, s-au manifestat până la 4 incidente, în comparație cu pacienții tratați conservator

unde s-au întâlnit până la 5 incidente, însă cu o medie a incidentelor mai scăzută față de pacienții operați. Statistic însă, $p > 0.05$, deci nu se atinge pragul de semnificație statistică.

Formarea de țesut de granulație peristomal s-a înregistrat la **42%** din pacienții lotului restrâns (14/33 pacienți), cu o frecvență de **18%** (2/11 pacienți) în cazul traheostomei electivă și **55%** (12/22 pacienți) în cazul traheostomei de urgență [$p=0.051$; Fischer's exact Test], iar dacă analiza se stratifică și din punctul de vedere al tratamentului inițial, frecvențele sunt de **17%** (1/6 pacienți) tratați chirurgical comparativ cu **52%** (11/21 pacienți) tratați conservator, prin radiochimioterapie și cu traheostomă de urgență.

Sângerarea a fost întâlnită la **30%** din pacienții lotului restrâns (10/33 pacienți). Frecvența a fost de 18% (2/11 pacienți) cu traheostomă electivă față de 36% (8/22 pacienți) cu traheostomă de urgență. Stratificarea analizei și din punctul de vedere al tratamentului inițial, obține o frecvență de 38% (8/21 pacienți) cu traheostomă de urgență și tratament conservator, în timp ce 0 pacienți cu traheostomă electivă și tratament conservator și 40% (2/5 pacienți) tratați chirurgical de primă intenție (traheostomă electivă).

Închiderea accidentală a stomei traheale s-a întâlnit la *un singur pacient* (1/33 pacienți), reprezentând **3%** din lotul restrâns. Pacientul a fost tratat de primă intenție chirurgical, iar în cursul ședințelor de radioterapie a avut loc acest incident. Evenimentul a fost soluționat rapid, fiind montată canula de traheostomă în secția ORL.

3.2.6. Mucozita radică – efect advers al radioterapiei

Acest capitol urmărește evoluția fenomenelor de mucozită radică la nivelul faringelui ca efect advers al terapiei de radiație, precum și identificarea de factori de prognostic și răspuns terapeutic. S-au considerat ca fenomene de mucozită radică persistența edemului mucoasei faringiene/ laringiene peste 12 săptămâni de la terminarea tratamentului radioterapic, precum și apariția obstrucției prin fenomene de edem masiv.

La nivelul lotului global de 53 de pacienți, mucozita radică a fost prezentă la aproape un sfert din pacienții investigați (12 pacienți reprezentând 23%).

În raport cu localizarea, edemul radică semnificativ din punct de vedere al obstrucției lumenului s-a consemnat în localizările tumorale hipofaringiene și a celor hipofaringiene cu extensie la nivelul laringelui, fiind confirmate și prin corelațiile statistice ($p < 0.05$). Frecvențele maxime ale mucozitei radice s-au înregistrat la pacienții cu localizare tumorală hipofaringiană și extensie la nivelul laringelui (10 / 33 pacienți).

Din punctul de vedere al modalității de montare a traheostomei, radiomucita a fost prezentă la 45,5% din pacienți cărora le-a fost necesară efectuarea traheostomei în urgență și

în prezența sindromului de insuficiență respiratorie acută (10/22 pacienți), respectiv 9% (1/11 pacienți) cu traheostomă efectuată elective, în absența fenomenelor de insuficiență respiratorie acută.

Distribuția pacienților din lotul global în raport cu prezența fenomenelor de edem radice prezintă 3 subloturi- pacienți fără traheostomă, pacienții cu traheostomă de urgență și pacienți cu traheostomă elective, în absența insuficienței respiratorii acute, însă în prezența de edem tumoral, edem persistent postradioterapie, în prezența fenomenelor de aspirație laringiană de la nivelul hipofaringelui.

Concluzie de subcapitol

Fenomenele de edem radice au fost prezente la 3-4 pacienți traheostomizați din 10 (11/33 pacienți), cu o frecvență de 1 pacient/ 11 în cazul traheostomelor elective, inferioară celei de 10/22 pacienți, întâlnite în cazul traheostomei de urgență. În cazul cu traheostomă elective, localizarea tumorală a fost la nivelul hipofaringelui, iar în cazul traheostomelor de urgență, toți pacienții ce au prezentat fenomene de edem radice au prezentat localizare tumorală la nivelul hipofaringelui cu extensie laringiană.

3.2.8. Calitatea vieții (QoL) pacienților cu neoplasm de hipofaringe

Analiza calității vieții pacienților cu neoplasm de hipofaringe a vizat următoarele domenii- *Tulburări de alimentație și deglutiție, Tulburări de comunicare, Tulburări de respirație și Stare de bine emoțională*. Tabelul 17 dezvoltă elementele notate pentru fiecare dintre domeniile analizate, iar tabelul a fost elaborat pornind de la elementele chestionarului EORTC H&N35 ce nu au putut fi aplicate lotului aflat în analiză din cauza faptului că studiul prezintă o componentă importantă retrospectivă, iar chestionarul este subiectiv, fiind necesar a fi completat la fiecare vizită a pacientului în clinică.

Pentru fiecare item cu răspuns afirmativ s-a acordat un punct, iar prin însumarea acestor puncte s-a calculat un scor global individual, considerându-se calitatea vieții mai scăzută cu cât scorul a fost mai mare. Scorul (SQL) a prezentat valori între 1 și 12, cu diferențe semnificative statistic ($p < 0.05$) între subloturile aferente tipului de traheostomă (Tabel 18).

Nu s-au evidențiat diferențe semnificative statistic în raport cu montarea traheostomei, iar rezultatele evidențiază o calitate a vieții mai slabă la pacienții cu traheostomă (frecvența pacienților cu traheostomă prezintă scoruri SQL peste 6, fiind superioară valorii consemnate la pacienții fără traheostomă). Este important de precizat că această diferență este explicabilă prin impactul pe care prezența acestei proceduri îl are asupra pacienților, influențând semnificativ imaginea de sine (144).

TAD	TC	TR	SB
Tulburări de alimentație și deglutiție–	Tulburări de comunicare	Tulburări de respirație	Stare de bine emoțională-
Durere la nivelul gurii	Dificultăți de comunicare	Sufocare (Insuficiență respiratorie acută)	Otalgie reflexă
Dificultăți de înghițire	Dificultăți de vorbire	Hemoptizii	Pierdere gust
Pierdere în greutate		Sd Respirator	Pierdere miros
Dificultăți de alimentare			Dificultăți de comunicare
Sd Faringian			Sd Senzitiv (Hipo-, Hiper-, Paretezii)
			Medicație antialgică

Tabel 17 Domenii ale calității vieții analizate în studiul prezent

Analiza domeniului -Tulburări de alimentație și deglutiție/ TAD – la sublotul de pacienți **traheostomizați electiv** identifică la 4 din 6 pacienți cu **evoluție favorabilă** tulburări TAD de scor mare (>3), cu frecvență inferioară față de sublotul de pacienți cu **evoluție nefavorabilă** (3/4 pacienți).

În cadrul sublotului de pacienți **traheostomizați de urgență**, atât cei cu **evoluție favorabilă** (5/5 pacienți), cât și cei cu **evoluție staționară** (5/8 pacienți) prezintă o frecvență mai mare a pacienților cu *scoruri sub valoarea 3*, mai mare decât la pacienții cu **evoluție nefavorabilă**. Valoarea maximă a scorului în această analiza a fost identificată la 1 pacient traheostomizat de urgență, cu evoluție nefavorabilă (5 criterii).

Analiza domeniului -Tulburări de comunicare/TC- la sublotul de pacienți **traheostomizați electiv** identifică la 1 din 3 pacienți cu **evoluție favorabilă** absența acuzelor în acest domeniu. La pacienții cu **traheostomă de urgență** însă, se înregistrează *scorurile maxime* în toate cele 3 variante de evoluție. Unul din 10 pacienți *nu raportează* tulburări de comunicare, frecvența maximă fiind întâlnită la pacienții cu **evoluție favorabilă**. 4 din 5 pacienți raportează *scoruri maxime, indiferent de răspunsul* la tratament.

Analiza domeniului- Tulburări de respirație/TR- identifică în mod *paradoxal frecvența maximă a scorurilor nule* la sublotul de pacienți cu **evoluție nefavorabilă** (3 pacienți cu scor 0- **traheostomizați electiv**, respectiv 2 pacienți cu scor 0 sau 1 **traheostomizați de urgență**).Scorul maxim înregistrat 3/3 a fost identificat la un pacient traheostomizat de urgență, cu evoluție staționară.

Analiza domeniului- *Stare de bine emoțională/SB*- identifică la nivelul lotului de pacienți cu **traheostomă electivă** identifică o scădere a calității acestui item pentru pacienții cu **evoluție nefavorabilă** (jumătate din pacienți au scoruri egale sau mai mari de 3), comparativ cu **evoluția favorabilă** unde o treime dintre pacienți prezintă aceleși valori. La pacienții traheostomizați de urgență , **evoluțiile nefavorabilă** și cea **staționară** prezintă frecvențe mai mari ale scorurilor de SB, comparativ cu scorurile pacienților cu evoluție favorabilă.

Traheostomă		TAD	TC	TR	SB	SQL
E	N	11	11	11	11	11
	Minimum	1	0	0	0	2
	Maximum	4	2	2	4	12
	Median	3.00	2.00	1.00	2.00	8.00
	Medie	3.00	1.36	0.91	2.00	7.27
	Deviatie Std.	1.00	0.92	0.831	1.342	2.867
U	N	22	22	22	22	22
	Minimum	0	0	0	0	2
	Maximum	5	2	3	4	12
	Median	3.00	2.00	2.00	3.00	10.00
	Medie	2.91	1.86	1.91	2.41	9.09
	Deviatie Std.	1.192	.468	.526	1.008	2.524
				P=0.002		P=0.036

Tabel 18 Analiza domeniilor de calitate a vieții în funcție de tipul traheostomei

Se evidențiază diferențe semnificative statistic între pacienții traheostomizați și cei netraheostomizați în domeniile – *Tulburări de comunicare/TC* (**p=0.006**), *tulburări de respirație/TR* (**p=0.000**), respectiv *Scor global al calității vieții/SQL* (**p=0.009**), cu preponderența scorurilor mai mari în sublotul de pacienți traheostomizați. Aceste modificări sunt perfect explicabile prin faptul că predominant în lot au fost pacienții traheostomizați de urgență, fiind adesea încadrați în stadii avansate de la momentul stabilirii diagnosticului.

Analiza aprofundată a tipurilor de traheostomă relevă mai departe ca fiind semnificative statistic între cele 2 subloturi formate – *tulburările de respirație/TR* (**p=0.002**), respectiv *scorul global al calității vieții/SQL* (**p=0.036**), identificându-se preponderența scorurilor mai mari la pacienții traheostomizați de urgență.

Se evidențiază ca itemi cu diferențe semnificative ($p<0.05$) **sufocarea, dificultățile de vorbire și tulburările de comunicare** (Tabel 19).

	Traheostomă		P (Fischer's exact Test)
	DA	NU	
Durere la nivelul gurii	5	2	p>0.05
Sufocare	26	1	P=0.000
Tulburări de miros	1	0	p>0.05
Tulburări de gust	5	2	p>0.05
Dificultăți de vorbire	31	9	P=0.013
Dificultăți de comunicare	31	9	P=0.013
Dificultăți de alimentație	31	16	p>0.05
Medicație antialgică	17	11	p>0.05
Scădere în greutate	7	3	p>0.05
Otalgie reflex	5	3	p>0.05
Hemoptizii	1	1	p>0.05

Tabel 19 Distribuția pacienților lotului global în raport cu domeniile de calitate a vieții și efectuare traheostomei (Da/Nu))

Pentru o mai bună analiză a simptomatologiei, pentru a putea identifica și căuta asocieri și factori de predicție s-au utilizat și valorile constantelor de laborator, s-au grupat simptomele acuzate de pacienți la internare în sindroame, precum s-a asociat și răspunsul final la tratament, respectiv identificarea edemului persistent al țesuturilor de la nivelul faringelui și laringelui din cadrul tratamentului radioterapic.

Analiza lotului global din perspectiva sindroamelor prezentate (53 pacienți)

Astfel, sindroamele în cadrul cărora s-au grupat simptomele pacienților au fost: sindrom faringian, sindrom respirator și sindrom senzitiv (în cadrul căruia am cuprins toate tulburările senzitive – hipersensibilitate, hiposensibilitate sau prezența de paretezii). Singurul sindrom ce a prezentat o semnificație semnificativă statistic a fost sindromul respirator, ce cuprinde variații ale sindromului de dispnee inspiratorie, de la tulburări ce apar la eforturi medii și mari, la insuficiență respiratorie acută, prin prezența sindromului asfixic. Acest sindrom a fost evidențiat ca fiind statistic în sublotul de pacienți traheostomizați.

		Traheostomă		Total	P*	OR (95% CI)
		DA	NU			
	Sd Faringian	33	16	49	>0.05	0.68 (0.67-7.14)
	Sd Respirator	31	5	36	0.000	14.9 (3.64-60.79)
	Sd Senzitiv	22	9	31	>0.05	1.4 (0.44-4.48)
	Edem radic semnificativ	12	2	14	>0.05	3.750 (0.74-19.14) (pt.Trah DA, 1.393(1.004-1.9333))
P* -calculat prin Fischer's Exact Test						

Tabel 20 Distribuția lotului în raport cu tipul sindroamelor prezente și prezența traheostomei

Testarea factorilor de risc/ incident asociați tipului de traheostomă a identificat prezența sindromului respirator (**P=0.033**), prezent la aproape (21/22 pacienții) pentru care a fost necesară montarea traheostomei în urgență. Cu semnificație marginală (**P=0.054**) a fost identificată prezența mucozitei radice.

FACTOR testat	TOTAL LOT (N=33)	TRAHEOSTOMĂ		P
		URGENȚĂ (N=22)	ELECTIV (N=11)	
PREZENȚA INCIDENTELOR	20 (61%)	16 (73%)	4 (36%)	>0.05
Țesut Granulații	14 (42 %)	12 (55 %)	2 (18 %)	>0.05
Sângerare	11 (33 %)	9 (41 %)	2 (18 %)	>0.05
Dop	2 (6 %)	1(5 %)	1 (9 %)	>0.05
Închiderea Accidentală a Stomei	2 (6 %)	1(5 %)	1 (9 %)	>0.05
Alte incidente	5 (15 %)	4(18 %)	1(9%)	>0.05
Gastromă	13(39 %)	8 (36%)	5 (46 %)	>0.05
PEG vs CLS	8 (62 %) / 5 (38%)	5 (63 %) vs 3	3 (60%) vs 2	>0.05
Sd. Faringian	30 (91 %)	20 (91 %)	10 (91 %)	>0.05
Sd. Respirator	28 (85%)	21 (96%)	7 (64%)	0.033
Sd. Senzitiv	20 (61%)	15 (68 %)	5 (46 %)	>0.05
HIPERESTEzii	11(33 %)	7(32 %)	4(36 %)	>0.05
HIPOESTEzii	2 (6 %)	2 (9 %)		>0.05
PARESTEzii	6 (%)	5 (23 %)	1 (9 %)	>0.05
Mucozită radică	11(33 %)	10 (46 %)	1 (9 %)	0.054

Tabel 21 Testarea factorilor de risc/incident asociați tipului de traheostomă

Analiza scorului global al calității vieții pentru pacienții cu evoluție favorabilă după finalizarea tratamentului prezintă diferențe semnificative statistic (**p=0.030**), pacienții cu traheostomă electivă prezentând mai puține acuze decât pacienții traheostomizați de urgență, așadar, având o calitate a vieții superioară.

Evoluție	TAD Tulburări de alimentație și deglutiție					TR Tulburări respiratorii			TC Tulb de comunicare		SB Stare de bine					
	Sindrom Faringian	Durere Gură	Dificulțăi Alimentație	Pierdere în Greutate	Dificulțăi Închidere	Sufocare	Sindrom respirator	Hemoptizii	Dificulțăi Vorbire	Dificulțăi Comunicar	Otalgie	Sd. Senzitiv	Pierd Gust	Prd mior	Medicație antialgică.	
	F (n=11)	11		9	1	10	7	10		9	9	3	5			6
	NF (n=13)	11	3	11	2	11	8	9		11	11	1	9	1	1	7
	S (n=9)	8	2	8	2	8	8	9	1	8	8	1	6	4		3
	p													0.014		
	TOTAL	30	5	28	5	29	23	28	1	28	28	5	20	5	1	16

Tabel 22 Distribuția asociativă a pacienților în raport de evoluție și suferința declarată ca afectând calitatea vieții (n=33, lot restrâns)

3.3 Corelații statistice în testarea de factori predictivi

A. Corelații și influențe asupra endpoint

Scopul acestui capitol este de a identifica asocieri între variabilele studiate și factori de predicție a evoluției. Evoluția parametrilor biologici a fost monitorizată în 3 momente (**T1**= la momentul diagnosticului, **T2**=în timpul tratamentului, **T3**=la minim 3 luni după terminarea tratamentelor), cu precizarea valorilor minime și maxime întâlnite în lot, media valorilor, devierea standard, asimetria (skewness) și curtoză (kurtosis).

Analiza de corelație lineară

Analiza de corelație identifică sensul și intensitatea legăturii dintre două variabile; coeficientul de corelație “r” ia valori între -1 și +1, legătura fiind cu atât mai strânsă cu cât “r” se apropie de valoarea 1; când „r ia valori între 0 și 0.2, legătura este *neglijabilă*, pentru un “r” cuprins între 0.2-0.5, legătura se consideră *slabă*, pentru „r” între 0.5-0.8 legătura este *moderată*, iar când „r” este peste 0.8 , legătura este *importantă*. Dacă “r” este negativ, legătura este *indirectă*, când o variabilă scade, cealaltă crește; când “r” este pozitiv, variabilele se *modifică în același sens*. Corelația se consideră semnificativă pentru un **prag p-value <0.05**.

Această analiză poate oferi indicii privind asocierea dintre evoluția bolnavului și factorii de risc asociați caracteristicilor sale sau caracteristicilor bolii, în scopul influențării acesteia; mai poate da indicii asupra asocierii dintre variabile studiate și efecte nedorite ale aplicării traheostomei.

Rezultatele analizei de corelație aplicate pentru datele noastre sunt prezentate în tabelele următoare, s-au marcat cu roșu corelațiile semnificative pozitive, respectiv cu verde, cele negative.

Testarea asocierii între prezența traheostomei și variabilele (consum de alcool, fumat, comorbidități și evoluția favorabilă) identifică următoarea corelație pozitivă: asocierea dintre consumul de etanol și fumat ($p=0.039, .361$). Tabelul prezintă de asemenea și corelațiile indirecte între asocierea consumul de etanol și necesitatea traheostomei ($p= 0.006, -.466$), asocierea dintre fumat și prezența de comorbidități ($p=0.042, -.356$), precum și corelația dintre vârsta la momentul traheostomei și evoluția ulterioară favorabilă ($p=0.012, -.434$).

Corelarea caracteristicilor pacienților cu scorul global de calitate a vieții (SQL) a identificat următoarele corelații pozitive:

- legături importante între - vârsta la care s-a efectuat traheostoma și vârsta la care a fost efectuat tratamentul chirurgical ($p=0.000, 1.000$)
- corelația dintre vârsta pacientului și vârsta la care a efectuat traheostoma ($p=0.000, .845$)

- vârsta pacientului și vârsta la care a efectuat intervenția chirurgicală ($p=0.041$, $.830$)

- legătură slabă între- consumul de etanol și fumatul ($p=0.039$, $.361$)

Corelarea caracteristicilor pacientului cu SQL (scorul de calitate a vieții) și a traheostomei de urgență identifică o legătură importantă ($p=0.000$, $.913$) între vârsta pacientului în momentul în care efectuează traheostoma de urgență.

Corelarea caracteristicilor pacientului cu traheostomă electivă și scorul global de calitate a vieții identifică următoarele legături:

- *importante pozitive* - între vârsta la momentul operației și vârsta la momentul traheostomiei ($p=0.000$, 1.000)
 - între vârsta pacientului și vârsta la momentul efectuării intervenției chirurgicale ($p=0.045$, $.887$)
 - între vârsta la momentul efectuării traheostomei ($p=.001$, $.833$)
- *moderate indirecte / negative*- între scorul global de calitate a vieții și fumatul ($p=0.018$, $-.692$) – calitatea vieții scade cu cât fumatul este un obicei întâlnit mai des

Corelarea comorbidităților cu scorul global de calitate a vieții, la pacienții cu traheostomă de urgență a identificat următoarele tipuri de legături:

-indirecte- legătura *slabă* dintre scorul de status de performanță Karnofski și evoluțiile favorabilă și staționară ($p=.032$, $-.457$)

- legătura *slabă* dintre numărul de comorbidități și evoluția favorabilă ($p=0.053$, *cu valoare marginală*, $-.419$) – cu cât numărul comorbidităților este mai mic, cu atât cresc șansele unei evoluții favorabile. Un număr mare de comorbidități scade șansele unei evoluții favorabile.

Corelarea comorbidităților cu scorul global de calitate a vieții (SQL), a scorului KPSS la pacienții cu traheostomă electivă au identificat următoarele tipuri de legături

- *directe-* legătură *importantă* la pacienții cu traheostomă electivă a evoluției favorabile și staționare ($p=.002$, $.828$)
- legătură *importantă* între afecțiunile respiratorii asupra altor comorbidități (renale, digestive, etc) – ($p=.003$, $.810$)
- legătură *moderată* între scorul global al calității vieții și prezența comorbidităților ($p=.010$, $.737$),
- legătura *moderată* între prezența comorbidităților de tip cardiovascular și influența lor asupra SQL ($p=.010$, $.737$)

- legătura *moderată* între prezența unui istoric de alt neoplasm și alte comorbidități (renale, digestive, etc) – (p=.040, .624)
- *indirecte*- legătură *importantă* între scorul de performanță Karnofski și scorul global al calității vieții (p=.003, -.805)- cu cât scorul de performanță este mai scăzut, cu atât crește scorul global al calității vieții (scade calitatea vieții)
- legătură *moderată* între istoricul de neoplasm și influența pe care o are asupra probabilității de evoluție favorabilă sau staționară (p=.040, -.624) așadar, prezența istoricului de neoplasm scade șansele unei evoluții favorabile sau staționare

Analiza corelării incidentelor, evoluției, SQL și a probabilității de apariție a mucozitei radice la pacienții cu traheostomă de urgență a identificat următoarele tipuri de legături:

- *directe*- legătură *importantă* între prezența sindromului faringian și evoluția favorabilă sau staționară (p=.000, .845)
 - legătură *moderată* între apariția de incidente și numărul lor la pacienții cu traheostomă de urgență (p=.000, .752)
 - legătură *moderată* între formarea de țesut de granulație peristomal și numărul de incidente (p=.001, .678)
 - legătură *moderată* între apariția de incidente și a fenomenului de granulații peristomale (p=.001, .671)
 - legătură *moderată* între prezența tulburărilor de tip senzitiv și scorul total de calitate a vieții (p=.001, .658)
 - legătură *moderată* între numărul de internări și numărul de incidente (p=.001, .654)
 - legătură *moderată* între numărul de incidente și prezența fenomenelor de sângerare (p=.001, .643)
 - legătură *moderată* între prezența de incidente și a fenomenelor de sângerare (p=.015, .510)
 - legătură *slabă* între prezența tulburărilor de tip senzitiv și apariția de incidente legate de traheostomă (p=.037, .448)
 - legătură *slabă* între evoluția favorabilă finală la pacienții cu traheostomă de urgență și evoluție favorabilă sau staționară (p=.035, .451)
 - legătură *slabă* între prezența de fenomene de radiomucită și scorul global al calității vieții (p=0.037, .448)

- **indirecte**- legături *moderate* între numărul incidentelor și evoluția favorabilă sau staționară ($p=.000, -.707$), un număr mare de incidente la pacienții cu traheostomă de urgență scad șansele unei evoluții favorabile sau staționare
 - legătură *moderată* între prezența fenomenelor de sângerare și scăderea șanselor unei evoluții favorabile sau staționare ($p=.002, -.624$)
 - legătură *moderată* între numărul de internări și evoluția favorabilă sau staționară ($p=.005, -.576$)- cu cât numărul de internări este mai mare, cu cu atât scad șansele unei evoluții favorabile/staționare
 - legătură *moderată* între prezența incidentelor asociate traheostomei și evoluția favorabilă sau staționară ($p=.015, -.510$)- prezența incidentelor asociate traheostomei influențează negativ șansele unei evoluții la tratament favorabile sau staționare
 - legătură *slabă* între apariția de incidente asociate purtării traheostomei și a fenomenelor de mucozită radică ($p=.029, -.466$)
 - legătură slabă între apariția țesutului de granulație peristomal și a fenomenelor de mucozită radică ($p=.036, -.450$)

Model de afectare a QL în raport cu tipul traheostomei aplicate și evoluția la finalul tratamentului

Acest model a fost construit prin aplicarea analizei de corelație liniară fiecărui domeniu de afectare a calității vieții (QoL), acordându-i-se un rang în raport cu valoarea coeficientului de corelație. S-au obținut următoarele tabele:

Subloturi aferente evoluției (F/NF/S) și tipului de traheostomă (E/U)	Domeniul afectat	(r,p)	RANG
FAVORABIL/ ELECTIV (N=6)	TC	.923	1
		.009	
	SB	.897	2
		.015	
FAVORABIL/ URGENTĂ (N=5)	SB	1.000	UNIC
		.000	
NEFAVORABIL/ELECTIV (N=4)	SB	.965	UNIC
		.035	
NEFAVORABIL/URGENTĂ (N=9)	TAD	.808	1
		.008	
	TC	.781	3
		.013	
	TR	.722	4
		.028	
	SB	.795	2
		.010	

Staționar/ Urgență (N=8)	TAD	.935	1
		.001	
	TC	.930	2
		.001	
	SB	.914	3
		.002	
Staționar/ Electiv (N=1)			

Tabel 23 Pattern-urile de afectare a calității vieții în subloturile studiate din punctul de vedere al tipului de traheostomă și al evoluției

Analiza statistică a scorurilor de calitate a vieții pe subloturi aferente evoluției la finalizarea tratamentului și a tipului traheostomei efectuate în cadrul căreia s-a calculat valoarea pragului de semnificație pentru domeniile studiate a identificat *Tulburările de respirație/TR* ($p=0.009$). În cadrul acestui tabel s-au identificat pacienții cu cea mai scăzută calitate a vieții, respectiv cu cele mai mari valori ale *SQL median* =10 (**pacienții cu evoluție staționară- 8 cu traheostomă de urgență și 1 cu traheostomă electivă**, precum și pacienții cu evoluție nefavorabilă și **traheostomă de urgență**). Calitatea vieții cea mai bună (*mediana SQL*= 7 sau 7,5) o au pacienții **traheostomizați electiv** (pacienții **cu evoluție nefavorabilă SQL**=7, iar cei cu evoluție **Favorabilă și traheostomă electivă SQL**=7,5).

Analiza logistică

Factori de risc asociați riscului de evoluție nefavorabilă, în funcție de tipul de traheostomă efectuată

Pentru identificarea unor variabile independente (X_i) care să realizeze o predicție cât mai corectă a evoluției pacientului (variabila dependentă Y) sau a unor evenimente adverse (prezența de incidente, mucozită radică) (variabila dependentă Y) în raport cu tipul traheostomei montate (E vs U), s-a *aplicat regresia logistică*; aceasta permite determinarea efectului *simultan* al diferitelor factori de risc (variabile independente x_i) și chiar o ierarhizare a acestora, după contribuția adusă în modificarea variabilei dependente (Y).

Regresia logistică este o formă de regresie în care variabila dependentă Y (de exemplu mucozita radică) este dihotomica (ia valori 1/0 echivalente cu DA/NU) iar variabilele independente (predictorii) (x_i) pot fi continue sau categoriale.

Modelul ecuației de regresie logistica este $\ln(Y) = b_0 + b_i X_i$, care poate fi scris și sub forma: $Y = \exp(b_0 + b_i X_i)$; unde Y este *raportul* dintre probabilitatea (p) ca variabila dependentă să aibe caracteristica (răspuns 1/DA) și probabilitatea (1-p) ca variabila dependentă să nu aibe caracteristica țintită (răspuns 0/NU)

Se poate calcula $\ln(Y) = \ln [p/1-p]$; b_0 și b_1 sunt coeficienții *logit*, oferiți de prelucrarea datelor; b_0 corespunde *interceptului* iar b_i corespund coeficienților de regresie, fiind asociați pantei de regresie determinate de predictorul X_i ; dacă b_i este egal cu zero, factorul corespunzător lui nu are niciun efect, dacă b_i este mai mic decât 0, factorul reduce probabilitatea evenimentului $Y=1$; când b_i este mai mare decât 0, variabila-factor X_i crește probabilitatea evenimentului $Y=1$.

Semnificația statistică se obține prin aplicarea testului Wald, care dacă oferă un $p < 0.05$, atunci înseamnă ca variabila independentă (X_i) poate fi păstrată, altfel se elimină din model.

Pentru a înlătura *biasul* aferent scalei diferite de măsurare a variabilelor independente, *ierarhizarea* variabilelor X_i se poate realiza cu ajutorul coeficienților b_i *standardizați*.

Măsura în care modelul explică acțiunea factorului de risc este oferită de coeficientul lui *Nagelkerke* (similar coeficientului de determinare R^2)

S-au utilizat următoarele codificări:

VARIABILA	EXPRIMARE/COD	VARIABILA	EXPRIMARE/COD
SEX	1=M, 0=F	EVOLUTIE F	F=1, NF=0, S=0
VÂRSTA montării TRAHEOSTOMEI	SUB 60=0; PESTE 60=1	EVOLUTIE FS	F=1, S=1, NF=0
ALCOOL	FRECV=1, NU sau OCAZ=0	INCIDENTE, SINDROAME, COMORBIDITĂȚI, MUCOZITA RADICĂ	DA=1, NU=0
FUMAT	1=F; 0=FF, 0=NU		
OPERAT	DA=1, NU=0	Aspect gastrostomă	PEG=1, CLS=0
TRAHEOSTOMĂ	E=1, U=0	Stadiu	III= 0; IV A=1, IV B =2; IV C= 3

Tabel 24 Codificări utilizate în testele efectuate

Pentru identificarea factorilor predictivi ai evenimentelor adverse (incidentele, mucozită radică, evoluția NF) s-au introdus într-un model de regresie multiplă în trepte acei parametri selectați în analiza statistică efectuată anterior regresiei ca posibili factori de risc semnificativi asociați (vezi capitolul de analiză liniară); pentru analiza raportată la evoluția px, s-au considerat două situații: situația F, considerarea ca endpoint favorabil doar cazurile declarate Favorabile (codificare F=1, NF=0, S=0), respectiv situația FS, pentru care cazurile F sau S s-au codificat cu 1, iar cazurile NF cu 0). Aceasta convenție s-a făcut luându-se în considerare numărul limitat de cazuri supuse analizei, s-a preferat analiza binară celei multinominale.

Aplicarea acestei tehnici este condiționată de mărimea lotului studiat, fiecărei variabile - factor introduse în model fiindu-i necesare alocarea a minim 15-20 cazuri.

Redăm rezultatele aplicării analizei de regresie pentru *datele colectate în studiu*, în tabelul 25 , cu precizarea variabilelor introduse în model și respectiv a celor incluse /excluse din ecuație, cu coeficienții aferenți. Așa cum am precizat, întrucât nu ne-am permis introducerea în model a tuturor variabilelor, acestea au fost testate inițial în analiza univariată.

Modelul de predicție a evoluției favorabile F (1=F), total lot 33					
Parametru	Coeficient B	p	Exp(B)	95% C.I.pentru EXP(B) Lim.Inf. Lim.Sup	
TRAH AGE	1.962	.018	7.111	1.400	36.117
Constant (b ₀)	-1.674	.008	.188		
Variabile testate Fum, Alcool, Comorb,Trah,Operat,Incidente *:					
Modelul de predicție a evoluției favorabile FS (1=F, 1=S), lot 11, Traheost Electivă, 1=E					
Parametru	Coeficient B	p	Exp(B)	95% C.I.pentru EXP(B) Lim.Inf. Lim.Sup	
TRAH AGE	-39.311	.998	.000	.000	.
Sd Resp	20.790	.999	1069068582.359	.000	.
Constant	19.214	.999	221107417.860		
Variabile testate*: TRAH AGE, Sd Resp .					

Tabel 25 Modelul de predicție a evoluției favorabile în cancerul hipofaringian, lot global și respectiv în raport cu tipul traheostomei montate (Method Forward Stepwise LR).

Testarea unor variabile presupuse factori predictivi (Vârsta la momentul traheostomei, Localizarea Tumorală, prezența Gastrostomei) nu au oferit în model decât constanta=0.182, $p>0.05$; se sugerează ca variabila de interes cu șansa de evoluție pozitivă Favorabilă a pacienților, **în cazul traheostomei Elective, este vârsta sub 60 ani a pacienților.**

B. Identificarea de factori predictivi ai edemului radic

S-au format 2 loturi de pacienți- cei ce au prezentat edem radic persistent, rebel la tratament sau forme ce au dus la necesitatea traheostomei (radiomucită) și pacienții ce nu au întâmpinat acest fenomen. S-au comparat valorile de laborator între subploturile aferente utilizând Independent sample S Mann Whitney U Test (pe verticală), iar pe orizontală, pentru același subplot ce a prezentat sau nu fenomenul studiat (Da/Nu) s-au comparat valorile

temporale (T1 vs T2, T3, etc...), s-au testat pacienții care au avut rezultate la timpii respectivi utilizând Related Samples Wilcoxon Signed Rank Test.

- ***Profilul pacientului ce nu a prezentat edem radic persistent din perspectiva valorilor analizelor de laborator***

Raportul temporal între T2 și T3 a fost semnificativ statistic ($p=0.008$) în evaluarea valorilor **leucocitelor**, evidențiind revenirea la normal a valorilor la finalizarea tratamentului în ciuda creșterii temporare a valorilor leucocitelor în primele 2 momente de testare (T1, T2).

Analiza valorilor **eritrocitelor** a identificat fenomene de eritropenie în ambele loturi de pacienți, însă cu profile diferite: pentru pacienții fără fenomene persistente de radioedem, media a fost constant sub limita inferioară a normalului în toate cele 3 momente de monitorizare. De asemenea, între prezentarea inițială (T1) și în timpul tratamentului (T2) au apărut diferențe semnificative statistic ($p=0.030$) în sensul scăderii valorilor.

De asemenea, cele 2 loturi au avut o diferență statistic semnificativă ($p=0.038$) prin scăderea mai mare a valorilor eritrocitare în lotul de pacienți cu edem radic persistent.

Valorile **trombocitare** înregistrate au fost în limitele normalului, însă cu diferențe semnificative statistic ($p=0.004$) între prima vizită și vizitele din timpul tratamentului, cu o tendință de creștere discretă a valorilor între cele 2 momente de analiză.

Anemia a fost evidențiată în ambele loturi de pacienți analizați, cu apariție în momente diferite de evaluare. Pentru pacienții fără edem radic persistent, valorile **hemoglobinei** au fost scăzute la prima vizită (T1), cu o scădere semnificativă în timpul tratamentului ($p=0.017$) (T2), însă cu revenirea la finalizarea tratamentului (T3) la valori în limita normalului.

Valorile INR (International Normalized Ratio), analiză medicală ce se efectuează pe baza calculului rezultatelor timpului de protrombină a pacienților ce primesc tratament anticoagulant, ce are ca rol calcularea timpului necesar (măsurat în secunde) pentru formarea unui tromb la nivelul plasmiei.

Analiza valorilor **INR** a identificat valori crescute la momentul T1 și T2 pentru pacienții ce nu au prezentat fenomene de edem radic, cu tendința de normalizare la finalizarea tratamentului. Între T1 și T2 au fost diferențe semnificative ($p=0.016$), valorile maxime fiind înregistrate la prima vizită.

Analiza timpului Quick sau a timpului de protrombină reprezintă un instrument util în identificarea unei tulburări de coagulare sau a uneia de sângerare.

TQ a prezentat modificări în ambele loturi de pacienți, cu creșterea timpului de coagulare. Pentru pacienții fără prezența edemului radice, valorile T1 și T2 au fost crescute, cu diferențe semnificative statistic ($p=0.009$).

Analiza valorii **activității protrombinice** se măsoară procentual, prezintă valori normale între 70-130%, fiind utilă în cadrul evaluării coagulogramei complementar analizei INR și a timpului Quick (sau de protrombină). În cadrul studiului nu s-au evidențiat modificări în afara limitelor normalului, însă s-au identificat modificări semnificative în ambele loturi studiate.

În lotul pacienților fără fenomene de edem radice, diferențele semnificative statistic ($p=0.008$) au fost între prima vizită și perioada din timpul tratamentului unde s-au evidențiat fenomene de scădere a valorii medii, urmând ca după terminarea tratamentelor (T3) valorile să prezinte din nou o tendință de creștere.

Analiza vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) este utilă în identificarea statusului inflamator, fiind adesea utilizat ca test de screening împreună cu CRP/PCR (proteina C reactivă). Analiza **VSH** a identificat modificări în ambele loturi de pacienți, cu prezența sindromului inflamator. În lotul de pacienți ce nu a prezentat fenomene de edem radice s-au întâlnit din nou valori crescute asociate statusului inflamator, cu diferențe semnificative statistic. Între momentul diagnosticului și perioada de tratament s-a identificat o tendință de creștere a valorilor VSH ($p=0.036$), fiind urmată ulterior la terminarea tratamentelor de scăderea semnificativă a valorilor ($p=0.036$), însă cu menținerea valorilor peste limita pragului de normal (media=31,38).

Ureea serică este sintetizată la nivelul ficatului și eliminată la nivel renal. Ea reprezintă produsul final al metabolismului proteic și reprezintă un test util în evaluarea funcției renale. În cadrul analizei valorilor ureei nu s-au identificat diferențe semnificative statistic la nivelul loturilor studiate, iar valorile au fost în limitele normalului pentru toate momentele de evaluare.

Creatinina serică reprezintă forma de eliminare din organism a creatinei (acidul metilguanidilacetic), este sintetizată hepatic, iar la nivelul țesutului muscular este preluată și prelucrată sub acțiunea fosforilării până la forma de creatinină. Tulburările renale duc la acumularea de creatinină la nivel seric, astfel concentrația de creatinină reprezintă cu aproximație rata de filtrare glomerulară (145).

Valorile **creatininei** au fost normale pentru ambele loturi de pacienți constituite, cu menținerea valorilor maxime întâlnite la pacienții cu edem radice în toate cele trei momente de monitorizare (T1- 1.6 vs 1.24, T2- 1.48 vs 1.29, T3-1.43 vs 1.4).

Bilirubina reprezintă un pigment biliar ce apare în urma descompunerii eritrocitelor. După descompunere, bilirubina se prezintă sub 2 forme- conjugată (forma hidrosolubilă) și neconjugată (forma liposolubilă). Analiza este utilă în evaluarea prezenței tulburărilor hepatice și ale căilor biliare. În cadrul studiului, valorile medii pentru loturile studiate au fost în limitele normalului ($N=0.30-1.20$). Valorile maxime, ce au depășit limita au fost înregistrate în cadrul lotului de pacienți ce nu au prezentat edem radice, la momentul T1 (1.46), respectiv T3 (1.43).

Alaninaminotransferaza (ALT/TGP/GPT) reprezintă unul din markerii activității hepatice împreună cu aspartataminotransferaza (AST/TGO/GOT). Spre deosebire de cel din urmă, această enzimă persistă în organism o perioadă mai îndelungată.

Analiza acestei enzime în cadrul loturilor de studiu nu a identificat modificări semnificative, valoarea maximă (96 U/L) fiind întâlnită la un pacient ce nu a prezentat edem radice în cadrul vizitelor de reevaluare, după terminarea tratamentelor.

Valorile **glucozei serice** sunt utile a fi măsurate în vederea identificării și monitorizarea pacienților cu diabet zaharat. În cadrul studiului nu s-au evidențiat diferențe semnificative statistic între cele 2 subloturi de studiu. Pentru sublotul de pacienți ce nu au prezentat fenomene de tip edem radice s-au identificat valori medii mai mari decât lotul cu edem radice persistent, valoarea medie cea mai mare fiind întâlnită la momentul diagnosticului (T1), cu o scădere temporară pe parcursul tratamentului și creșterea din nou a valorilor după terminarea tratamentului. Cele mai mari valori ale glicemiei serice au fost identificate în cadrul acestui lot, T3- 357 mg/dl, respectiv T2-302 mg/dl.

- ***Profilul pacientului ce a prezentat edem radice persistent din perspectiva valorilor analizelor de laborator***

Analiza **valorilor leucocitelor** a identificat în lotul de pacienți ce au prezentat edem radice valori crescute în toate cele 3 momente de analiză, în special la evaluarea după finalizarea schemei terapeutice (T3), însă fără a evidenția diferențe semnificative statistic.

Valorile eritrocitare au fost scăzute în ambele loturi de pacienți, însă pentru pacienții cu edem radice, au prezentat valori medii ale T1 în limita normalului, cu scăderea progresivă a valorilor la momentele T2 și T3. Statistic, au apărut diferențe semnificative ($p=0.028$) între consultul inițial (T1) și la finalizarea tratamentului (T3), cu persistența eritropeniei la finalizarea tratamentului. *Comparația celor 2 loturi evidențiază statistic semnificativ ($p=0.038$) o scădere mai mare a valorilor eritrocitelor la pacienții cu edem radice persistent.*

Analiza valorilor **trombocitelor** a evidențiat valori în limitele normalului în ambele loturi de pacienți, fără diferențe semnificative statistic între evaluări pentru lotul de pacienți cu edem

radic persistent. *Între pacienții cu edem radic și cei fără, au apărut diferențe semnificative ($p=0.029$) la evaluările de la finalizarea tratamentului (T3), lotul de pacienți cu edem radic prezentând valori discret crescute față de cei fără edem.*

Analiza valorilor **hemoglobinei** evidențiază prezența anemiei în ambele loturi, însă în momente diferite. Lotul de pacienți ce a prezentat fenomene de edem radic a prezentat valori medii la prima vizită în limitele normalului (T1), cu scăderea progresivă a valorilor și apariția anemiei în momentele T2 și T3. Între T1 și T3, diferențele înregistrate au fost semnificative statistic ($p=0.028$). *Între cele 2 loturi au apărut diferențe semnificative la finalizarea tratamentului (T3, $p=0.010$), cu persistența anemiei în lotul de pacienți cu edem radic și revenirea la normal în cazul pacienților fără edem.*

Analiza valorilor **INR** la pacienții cu edem radic, a evidențiat media valorilor în cele trei momente studiate în limita normalului, însă cu diferențe semnificative statistic ($p=0.018$) între momentul diagnosticului și evaluările posttratament, cu menținerea unor valori mai mari în T3 față de T1.

Timpul Quick a prezentat modificări în ambele loturi de pacienți, cu creșterea timpului de coagulare. În lotul de pacienți ce au prezentat edem radic, la prima vizită media valorilor a fost una în limitele normalului, cu creșterea progresivă a valorilor peste pragul normalului atât în timpul tratamentului cât și după terminarea acestuia, identificând astfel un trend de creștere al valorilor în raport cu momentul de evaluare, fără confirmare statistică.

În lotul de pacienți ce au prezentat fenomene de edem radic, modificările valorilor **AP** au fost semnificative ($p=0.028$) între momentul diagnosticului (T1) și evaluările după terminarea tratamentelor (T3), pacienții înregistrând valori cu o tendință de scădere progresivă.

Analiza **VSH** a identificat modificări în ambele loturi de pacienți, cu prezența sindromului inflamator. În cadrul lotului de pacienți ce au prezentat fenomene de edem radic media valorilor în toate cele 3 momente de evaluare a fost crescută, valoarea maximă fiind înregistrată la terminarea tratamentelor, fără semnificație statistică.

În cadrul analizei valorilor **ureei** nu s-au identificat diferențe semnificative statistic la nivelul loturilor studiate, iar valorile au fost în limitele normalului pentru toate momentele de evaluare.

Valorile **creatininei serice** au fost normale pentru ambele loturi de pacienți constituite, cu menținerea valorilor maxime întâlnite la pacienții cu edem radic în toate cele trei momente de monitorizare (T1- 1.6 vs 1.24, T2- 1.48 vs 1.29, T3-1.43 vs 1.4). Aceste diferențe nu au fost semnificative statistic.

Analiza **valorilor bilirubinei totale serice** în cadrul studiului, a evidențiat valori medii pentru ambele loturile studiate în limitele normalului (N=0.30-1.20) și fără diferențe semnificative statistic.

Analiza **alaninaminotransferazei** (ALT/TGP/GPT) și a **aspartataminotransferazei** (AST/GOT/TGO) nu a identificat modificări semnificative statistic între cele 2 loturi studiate.

Glucoza serică în cazul pacienților ce au prezentat edem radice, a prezentat o medie în limitele normalului a valorilor înregistrate la momentul diagnosticului (T1), cu înregistrarea unei medii crescute în timpul tratamentelor și scăderea discretă a valorilor la finalizarea tratamentului, dar cu persistența valorilor peste media normalului la finalizarea tratamentului. Statistic aceste diferențe nu au fost confirmate ca fiind semnificative.

CORELAȚII ÎNTRE TIPURI DE TRAHEOSTOMĂ ȘI EVOLUȚIE

- *Analiza factorilor ce țin de pacient*

Traheostoma electivă este asociată unui prognostic favorabil atunci când este efectuată la pacienții sub 60 ani (**p=0.022**), însă acest aspect nu se confirmă și pentru pacienții cu traheostomă de urgență (**p=0.441**). Testarea de alți factori nu s-a corelat cu o semnificație statistică.

		EVOLUȚIE			Total
		F	NF	S	
TRAH AGE	0= sub 60 ani	5			5
	1= peste 60 ani	1	4	1	6
	Total	6	4	1	11

Trah = 1, p=0.022

Tabel 26 Asocierea vârstei la momentul traheostomei cu evoluția pacientului în subplotul traheostomizat electiv

Varsta TRAH	EVOLUȚIA F		Total	EVOLUȚIA F+S	
	NF+S	F		NF	F+S
Peste 60	0	5	5	0	5
Sub 60 ani	5	1	6	4	2
Total	5	6	11	4	7
p=0.015 Fischers'Exact Test				p=0.006 Fischers'Exact Test	

Tabel 27 Asocierile evoluțiilor Favorabilă și Favorabilă + Staționară în lotul de pacienți traheostomiizați electiv

- *Factori ce țin de boală*

Printre factorii ce influențează evoluția bolii în sublotul de pacienți traheostomiizați electiv, localizarea tumorală prezintă semnificație statistică (**p=0.021**). Acest factor de prognostic nu se confirmă pentru pacienții cu traheostomă de urgență ($p>0.05$).

		EVOLUȚIE			Total
		F	NF	S	
Localizare tumorală	Faringe	0	3	1	4
	Faringe + Laringe	6	1	0	7
Total		6	4	1	11

p=0.021

Tabel 28 Clasificarea evoluțiilor pacienților traheostomiizați electiv în funcție de localizarea tumorală

EVOLUȚIE FAVORABILĂ			
		NF+S	F
Loc.	F	4	0
Tumorală	FL	1	6
Total		5	6
p=0.006 (p=0.015 Fischer's)			

EVOLUȚIE FAVORABILĂ + STAȚIONARĂ				
		NF	F+S	Total
Loc.	F	3	1	4
Tumorală	FL	1	6	7
Total		4	7	11
a. Trah = 1, p=0.044 (p=0.088 Fischer's)				

Tabel 29 Clasificarea pacienților traheostomiizați electiv din punctul de vedere al localizării tumorale și al evoluției favorabile / favorabilă + staționară

Semnificația statistică este relevantă în evoluția favorabilă (**p=0.006**) în testul χ^2 , respectiv **p=0.015** în cadrul testului Fischer's Exact Test. De asemenea, semnificația statistică se menține atunci când se iau în considerare împreună evoluția favorabilă și cea staționară **p=0.044**, în cadrul testul χ^2 , însă în cadrul Fischer's Exact Test se pierde semnificația statistică, **p=0.088**.

		EVOLUȚIE			Total
		F	NF	S	
Segment	Hipofaringe + Laringe	6	1	0	7
Afectat	Hipofaringe	0	2	1	3
	Oro- + Hipofaringe	0	1	0	1
Total		6	4	1	11

a. Trah = 1, $p>0.05$

Tabel 30 Clasificarea evoluției pacienților cu traheostomă electivă în funcție de segmentul afectat

		EVOLUȚIE		Total
		NF+S	F	
Segment	Hipofaringe + Laringe	1	6	7
Afectat	Hipofaringe	3	0	3
	Oro- + Hipofaringe	1	0	1
Total		5	6	11

a. Trah = 1, $p=0.023$

Tabel 31 Clasificarea evoluției pacienților cu traheostomă electivă în funcție de segmentul afectat (tabel cu regrupare evoluții)

Regruparea evoluțiilor (clasificarea evoluției nefavorabile cu cea staționară, iar cea favorabilă de sine stătătoare), apare semnificația segmentului afectat ($p=0.023$), respectiv afectarea simultană a hipofaringelui și a laringelui, cu mențiunea că această corelație nu este semnificativă și în cazul pacienților cu traheostomie de urgență.

- *Factori asociați comorbidităților*

Rezultatele nu au identificat niciuna din comorbiditățile asociate bolii studiate ca fiind factori de influență în traheostoma electivă.

- *Factori asociați incidentelor din timpul menținerii traheostomei*

Cu excepția dopului de secreții, toate incidentele identificate în studiu au prezentat semnificație statistică ($p<0.05$) în raport cu tipul traheostomei. Rezultatele sugerează însă că prezența incidentelor poate influența evoluția doar în cazul traheostomei de urgență (semnificație marginală $p=0.053$) pentru cele 3 grupe de evoluție, sau semnificație înaltă dacă se regroupează tipurile de evoluție (Nefavorabil sau Staționar+Favorabil).

EVOLUȚIE					EVOLUȚIE			
Incidente	F	NF	S	Total	Incidente	NF	F,S	Total
NU	2	0	4	6	NU	0	6	6
DA	3	9	4	16	IDA	9	7	16
Total	5	9	8	22	Total	9	13	22
a. Trah = U, $p=0.053$					a. Trah = U, $p=0.017$ (0.046 Fischers's Exact Test)			
NU e valabil pentru traheostoma Electivă								

Tabel 32 Corelații între evoluția pacienților cu traheostomă de urgență și incidentele asociate traheostomei

Detalierea incidentelor survenite, identifică o influență semnificativă în cadrul sublotului de pacienți traheostomizați de urgență a numărului incidentelor și a riscului de sângerare (Tabel 32). Semnificația statistică în calculul a 3 variante de evoluție

(favorabil/nefavorabil/staționar) este de **p=0.013**, iar în regrouparea evoluțiilor (nefavorabil și favorabil+staționar) **p=0.007**, valori obținute utilizând Fischer's Exact Test.

EVOLUȚIE					EVOLUȚIE				
SÂNGERARE	F	NF	S	Total	SÂNGERARE	NF	F + S	Total	
NU	4	2	7	13	NU	2	11	13	
DA	1	7	1	9	DA	7	2	9	
Total	5	9	8	22	Total	9	13	22	
p=0.013					p=0.003 (p=0.007 Fischers's Exact Test)				

Tabel 33 Asocierea semnificației statistice între evoluția tratamentului și prezența incidentelor de sângerare la pacienții cu traheostomă de urgență

		EVOLUȚIE		Total
		NEFAVORABILĂ	FAVORABILĂ + STAȚIONARĂ	
Nr Incidente	0	0	6	6
	1	1	3	4
	2	1	3	4
	3	5	1	6
	4	1	0	1
	5	1	0	1
Total		9	13	22
p=0.030				

Tabel 34 Asocierea numărului de incidente cu evoluțiile regroupate (nefavorabil și favorabilă + staționară)

- Necesitatea gastrostomei și corelarea sa ca factor de prognostic în traheotomie

		EVOLUȚIE		Total
		NF+S	F	
Gastrostomă	Traheostomă de urgență	1	5	6
	Traheostomă electivă	4	1	5
Total		5	6	11
a. p=0.036 (p=0.08 Fis)				

Tabel 35 Corelarea evoluției cu tipul de traheostomă la pacienții cu gastrostomă

S-a identificat o diferență statistică (**p=0.036**) în cadrul testul Pearson X^2 , care a identificat ca fiind un factor de prognostic al evoluției nefavorabile sau staționare pentru pacienții traheostomizați electiv necesitatea efectuării gastrostomei. La pacienții cu traheostomă de urgență însă, necesitatea acestei proceduri a fost asociată evoluției favorabile. Trebuie menționat că în cadrul Fischer's Exact Test (**p=0.08**), semnificația nu a fost confirmată.

- *Prezența tulburărilor respiratorii la momentul diagnosticării*

		EVOLUȚIE		Total
		NF	F,S	
Sindrom respirator	NU	3	1	4
	DA	1	6	7
Total		4	7	11

a. Traheostomă electivă $p=0.044$ ($p=0.088$ Fis)

Tabel 36 Corelarea evoluției pacienților cu traheostomă electivă cu prezența tulburărilor respiratorii la momentul stabilirii diagnosticului

Corelarea prezenței tulburărilor respiratorii la pacienții traheostomizați electiv din punctul de vedere al evoluției restructurate (nefavorabil sau favorabil + staționar) (Tabel 36) identifică o corelație semnificativă statistic ($p=0.044$, Pearson X^2) ce corelează prezența tulburărilor respiratorii ca factor al evoluției favorabile sau staționare, în timp ce absența acestor tulburări se asociază mai frecvent evoluției nefavorabile. Fischer's Exact Test ($p=0.088$) nu confirmă însă această asociere.

- *Evoluția pacienților traheostomizați în raport cu prezența edemului radic*

		EVOLUȚIE			Total
Edem Radic		F	NF	S	
	NU	6	4		10
	DA			1	1
Total		6	4	1	11

a. Traheostomă electivă, $p=0.004$

Tabel 37 Corelarea evoluției pacienților traheostomizați electiv cu evoluția și prezența fenomenelor de edem radic

Analiza evoluției pacienților traheostomizați electiv din perspectiva prezenței fenomenelor de edem radic identifică semnificație statistică ($p=0.004$) privind asocierea cu evoluția staționară.

C. Analiza recidivelor tumorale identificate în cadrul studiului

		TRAHEOSTOMĂ		Total
		E	U	
Recidivă	DA	2	4	6
	NEPRECIZAT (NP)	0	6	6
	NU	9	12	21
Total		11	22	33

Tabel 38 Asocierea dintre recidiva tumorală și tipul traheostomei

Tabelul 38 prezintă asocierea dintre tipul traheostomei efectuate și recidivele tumorale identificate în lotul de studiu. Analiza cazurilor asupra cărora informațiile sunt complete (recidivă da/nu) este prezentată și în tabelul 39, pentru a putea analiza statistic corect cât mai corect, lotul este din nou restructurat **n=27**.

		Traheostomă		Total
		E	U	
Recidivă	DA	2	4	6
	NU	9	12	21
Total		11	16	27

Tabel 39 Asocierea dintre recidiva tumorală și tipul traheostomei la nivelul lotului restructurat-suplimentar

Traheostomă			EVOLUȚIE			Total
			F	NF	S	
E	Recidivă	DA	0	2	0	2
		NU	6	2	1	9
	Total		6	4	1	11
U*	Recidivă	DA	0	4	0	4
		NU	4	3	5	12
	Total		4	7	5	16
Total	Recidivă	DA	0	6	0	6
		NU	10	5	6	21
	Total		10	11	6	27

Tabel 40 Asocierea recidivei tumorale cu tipul traheostomei și evoluția bolii

Frecvența recidivei tumorale a fost superioară în lotul de pacienți traheostomizați de urgență (33% U vs 18% E), pentru sublotul de pacienți cu traheostomă de urgență, rezultatele identifică o asociere semnificativă (**p=0.032**) între recidivă și rezultatele tratamentului.

Analiza corelației dintre prezența fenomenelor de edem radice cu cea a recidivelor tumorale identifică absența recidivelor tumorale pentru pacienții ce au prezentat edem radice, indiferent de tipul traheostomei.

Perioada de supraviețuire fără recidivă nu a variat semnificativ în raport cu tipul traheostomei (p-Log-Rang Test>0.05).

4: CONCLUZII ȘI PROPUNERI

4.1. Concluziile studiului

Prezentul studiu a urmărit evoluția unui lot de pacienți diagnosticați cu neoplasm hipofaringian avansat, unul din cele mai agresive forme de cancer ale regiunii de cap și gât. Patologia studiată este considerată a fi rară, însă potrivit datelor Globocan 2020 (17), studiul a fost efectuat în una din regiunile cu incidență crescută a cazurilor (Europa de Est), respectiv România.

Prima etapă în protocolul statistic efectuat a fost de a compara cele 2 loturi de pacienți traheostomizați din punct de vedere al caracteristicilor socio-demografice, stil de viață și status biologic. Această analiză este necesară deoarece poate influența răspunsul la tratament sau tiparele de complicații identificate în lotul de pacienți (pacienții cu comorbidități complexe ar putea avea un răspuns nefavorabil la tratament sau au șanse mai mari de a asocia complicații).

Analiza comorbidităților pacienților a fost realizată atât din punct de vedere al numărului de patologii asociate, cât și din punctul de vedere al gradului decompensării. Această analiză a fost realizată utilizând scorul ACE-27 și KPSS simultan pentru fiecare pacient. Analiza acestor scoruri nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între lotul de pacienți cu traheostomie electivă și cel de urgență, analiză ce confirmă din punct de vedere al stării generale a pacienților că cele 2 loturi formate sunt similare și pot fi comparate fără bias.

Elementele identificate în cadrul studiului, ce au fost confirmate și de studii anterioare

- I. Parametrul vârstă al pacienților incluși în lot la momentul diagnosticului a variat între 46 și 84 ani, cu o medie a vârstei de 66 ani și abatere standard de 8 ani. Vârsta medie (mean) a pacienților la momentul traheostomiei de urgență a fost 62 ani $\pm$ 6 ani, cu variații între 51 și 71 ani. 97% din pacienții studiați (35/36) au fost bărbați, iar o singură femeie a fost inclusă în lotul de studiu. Nu s-au identificat diferențe semnificative statistic între subgrupul de pacienți cu traheostomie de urgență și electiv (Student's t-test, $p > 0.05$), fapt ce confirmă omogenitatea loturilor.

Testarea asocierii între tipul de traheostomă și variabilele studiate aplicate lotului restrâns de pacienți pentru care există un profil complet al evoluției (33 pacienți) identifică la nivelul subploturilor definite de tipul traheostomiei similitudini în ceea ce privește caracteristicile socio-demografice, din punctul de vedere al comorbidităților și a caracteristicilor bolii studiate.

- II. Aproape 70% din pacienții incluși în lot (37 pac, 69,8%) au fost pensionari, 11 pacienți au fost salariați (20,8%) iar 9,4% (5 pacienți) au fost fără ocupație. Statusul scăzut socio-economic (pensionari, fără ocupație) reprezintă o mare parte din lotul studiat (79%) și influențează semnificativ profilul pacientului diagnosticat cu neoplasm de hipofaringe prin mai mulți factori: condițiile de viață scăzute expun indivizii la carcinogeni de mediu, cu oportunități limitate pentru activitatea fizică sau acces la o nutriție corespunzătoare. Acești factori contribuie prin scăderea imunității organismului pe termen lung a individului. De asemenea, obiceiurile (fumat, consum cronic de etanol) cresc în mod direct riscul de apariție al neoplasmului. Suplimentar, meseriile cu expunere crescută la poluanți și substanțe toxice sunt asociate frecvent statusului socio-economic scăzut. Acești factori contribuie prin cumulare la creșterea riscului de apariție al cancerului de hipofaringe în populația cu status socio-economic precar (146).
- III. Consumul cronic de etanol a fost identificat ca fiind un factor semnificativ din punct de vedere statistic ($P=0.013$, Fischer's Exact Text), unde 10/22 din pacienții traheostomizați de urgență au confirmat consumul, în timp ce din lotul traheotomizat elective niciunul din pacienți nu au confirmat acest obicei. Un fapt surprinzător a fost faptul că în acest studiu, fumatul nu a fost identificat ca fiind semnificativ statistic ($P>0.05$; Fischer's Exact test), desi 16/22 din pacienții cu traheostomie de urgență și 5/11 pacienți cu traheostomie elective au afirmat că au acest obicei.
- IV. Toți pacienții înrolați în studiu au prezentat variante de carcinom, iar frecvența maximă întâlnită a fost cea pentru carcinomul scuamos keratinizat (36 pacienți/53, reprezentând 68% din lot). Montarea traheostomiei a variat semnificativ statistic ($p=0.001$) în raport cu localizarea tumorii în lotul de studiu, fiind confirmată și de analiza statistică detaliată privind segmentul faringian afectat, iar pacienții cu localizare faringiană și extensie laringiană.
- V. Prezența afectării limfonodulilor regionali la momentul diagnosticului a fost confirmată pentru 52 din 53 de pacienți, iar din lotul de pacienți tratați de primă intenție chirurgical, toți 6 au confirmat extensia tumorală limfatică.
- VI. Analiza constantelor biologice
- Analiza valorilor leucocitelor
- S-au identificat diferențe semnificative statistic ($p=0.028$) între valorile de la momentul diagnosticului (T1) și cele de la finalizarea tratamentului (T3) în cazul pacienților cu evoluție favorabilă. De asemenea, s-au identificat diferențe semnificative statistic și între valorile din perioada tratamentului (T2) și evaluările după finalizarea tratamentului (T3) ($p=0.036$).

Corelația identificată = valorile crescute ale leucocitelor la momentul diagnosticului, cu valoare maximă în timpul tratamentului și revenire la normal după terminarea tratamentului sunt asociate cu evoluția favorabilă la finalul tratamentului.

- Analiza valorilor hemoglobinei

La momentul diagnosticului (T1) valorile hemoglobinei în limitele normalului au fost asociate profilelor de evoluție favorabilă și staționară, iar anemia a fost asociată evoluției nefavorabile.

Pe parcursul tratamentului (T2) profilul a fost similar, prin prezența anemiei în toate cele 2 evoluții, iar la finalul tratamentului (T3) anemia a fost din nou prezentă în toate evoluțiile, cu mențiunea că cele mai mari valori au fost asociate evoluției favorabile, urmată de cea nefavorabilă și cele mai mici valori, în evoluția staționară. Analiza în T3 este confirmată ca fiind semnificativă statistic ($p=0.046$).

- Valorile INR

Analiza INR a fost identificată ca fiind semnificativă în T3 ($p=0.018$) între cele 3 subloturi de evoluție, profilul identificat = creșterea valorilor INR este asociată prognosticului mai slab (1,21=nefavorabil, 1,16=staționar, 1,04=favorabil).

Analiza între timpii T1 și T2 identifică în cadrul lotului de evoluție favorabilă ($p=0.046$) creșterea INR în limitele normale.

În subplotul de evoluție nefavorabilă au fost identificate diferențe semnificative statistic ($p=0.042$) între valorile crescute peste normal la momentul diagnosticului (T1) și evaluările de la finalizarea tratamentului (T3) cu valori la limita superioară a normalului.

- Valorile Timpului Quick TQ

Valorile timpului Quick analizate au fost identificate ca fiind semnificative ($p=0.002$) în T3 și asociază valorile crescute peste limita normalului cu evoluția nefavorabilă și staționară, în timp ce evoluția favorabilă a fost asociată valorilor din intervalul considerat normal.

Suplimentar, în cadrul subplotului de evoluție nefavorabilă ($p=0.028$) s-a identificat o diferență semnificativă între T1 și reevaluările după finalizarea tratamentului, remarcându-se cu pattern de creștere al valorilor.

- Activitatea protrombinică

În T3 este semnificativă statistic ($p=0.005$), iar valorile deși s-au încadrat în limitele normalului pentru toate cele 2 subloturi, pattern-ul descoperit este al valorilor mai mari pentru prognostic favorabil, cu tendință de scădere pentru cel nefavorabil.

În evoluția nefavorabilă a fost identificată ca fiind semnificativă ($p=0.028$) diferența dintre T1 și T3, fiind asociat unui profil de scădere, chiar dacă activitatea a fost în limitele normalului.

- Valoarea VSH

Prezența sindromului inflamator a fost identificată în toate momentele de monitorizare și în cadrul tuturor pacienților, indiferent de sublot. Diferențele semnificative statistic în T3 ($p=0.005$) au asociat valoarea medie cea mai mică cu evoluție favorabilă, urmată de cea nefavorabilă și staționară.

În sublotul cu evoluție negativă suplimentar s-au identificat și alte corelații, între T1 și T2, cu tendință de creștere semnificativă ($p=0.028$).

- Valoarea AST

Valorile AST în cele 3 subloturi a fost diferită semnificativ pe perioada tratamentului deși au fost în limitele intervalului considerat normal (T2, $p=0.043$) unde valoarea medie cea mai mare a fost asociată evoluției favorabile, urmată de cea nefavorabilă și ultima, cea staționară.

Elementele noi identificate în cadrul studiului au fost următoarele

- I. Necesitatea efectuării traheostomiei a crescut odată cu stadiul, fiind confirmată statistic ($p=0.024$, Pearson X^2), începând cu stadiul IV A (unde traheostomia a fost necesară la 23/29 pacienți, dintre care pentru 18 pacienți a fost efectuată în urgență) până în stadiul IV C (4/4 pacienți au fost traheotomizați de urgență). Concluzia acestor date în studiu este că localizarea tumorală simultană la nivelul hipofaringelui și a laringelui poate duce la necesitatea unei traheotomii de urgență, începând cu stadiul IV A și evoluând către stadiile și mai avansate.
- II. Singura comorbiditate semnificativă statistic a fost istoricul de un alt neoplasm la momentul diagnosticării cu neoplasm de hipofaringe ($p=0.031$), corelat cu prognosticul nefavorabil la finalizarea tratamentului.
- III. Frecvența incidentelor a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0.044$), fiind înregistrate la 21 de pacienți, iar pacienții traheotomizați de urgență au raportat mai frecvent complicații asociate intervenției (17/36, 68%), față de cei electiv (4/36, 37%).

Grupul de studiu a fost redimensionat ($n=33$) prin eliminarea suplimentară a pacienților cu date insuficiente privind complicațiile și răspunsul la finalul tratamentului, cu scopul de a putea compara mai bine și a identifica asocierile dintre tipul de traheostomie și complicațiile asociate.

Toate tipurile de complicații analizate cu excepția obstrucției canulei traheale au fost semnificative ($p>0.05$; Fischer's Exact test).

În lotul de pacienți traheotomizați de urgență, cele mai frecvente complicații identificate au fost formarea de țesut de granulație ce a necesitat corectarea stomei, urmată îndeaproape de sângerare. Aceleași complicații au fost identificate și în lotul traheotomizat electiv, însă cu o frecvență mult mai redusă.

În lotul de pacienți ce au fost tratați chirurgical de primă intenție, incidentul semnificativ asociat a fost închiderea accidentală a stomei traheale ($p=0.006$), însă fără diferențe statistice în apariția incidentelor legate de traheostomie față de pacienții tratați conservator radio-chimioterapic de primă intenție. În lotul de studiu nu au fost întâlnite complicații de tipul hemoragiei, pneumotoraxului, infecții mediastinale, emfizem subcutanat, fistulă traheocutanată sau traheomalacie.

- IV. Radiomucita a fost prezentă la 45,5% din pacienții traheotomizați de urgență (în prezența sindromului de insuficiență respiratorie acută), respectiv 9% (1/11 pacienți) traheotomizați electiv.

Mucozita radică a fost identificată la aproape un sfert din pacienții incluși în lotul de studiu (12 pacienți, 23%). Localizările tumorale asociate semnificativ cu obstrucția lumenului au fost cea hipofaringiană și cea hipofaringiană cu extensie laringiană, iar în cea de-a doua localizare s-au înregistrat frecvențele maxime ale acestui fenomen (10/33 pacienți).

Analiza calității vieții pacienților (SQL) a identificat o calitate scăzută la pacienții cu traheostomie față de cei fără traheostomie. Suplimentar, pentru o analiză mai aprofundată cu scopul de a căuta asocieri și factori de predicție, s-au utilizat valorile constantelor de laborator testate în cele 3 puncte temporale, s-au grupat simptomele acuzate de pacienți la internare în sindroame, precum și asocierea răspunsului final la tratament sau prezența edemului persistent al țesuturilor faringiene și laringiene în cadrul tratamentului radioterapic.

- V. În lotul general (53 pacienți) a fost identificat un singur sindrom semnificativ statistic (sindromul respirator- cuprinde variații ale sindromului de dispnee inspiratorie – de la tulburări ce apar la eforturi medii și mari până la insuficiența respiratorie acută, cu sindrom asfixic), fiind asociat pacienților traheotomizați ($p=0.000$, OR **14.9**). Această analiză confirmă necesitatea procedurii în lotul de studiu.
- VI. Analiza scorului global al calității vieții la pacienții cu evoluție favorabilă la finalizarea tratamentului a prezentat diferențe statistice ($p=0.030$) în cadrul subplotului de pacienți cu traheostomie electivă, ce au prezentat mai puține acuze comparativ cu cei cu traheostomie de urgență, așadar confirmând o calitate a vieții mai bună.

Corelațiile statistice semnificative identificate privind endpointul

Testarea prin regresie liniară și analiză univariantă a identificat ca variabilă de interes în evoluția favorabilă a pacienților cu traheostomie electivă, vârsta sub 60 de ani ($p=0.022$), dar nu se confirmă și în cazul pacienților cu traheostomie de urgență ($p=0.441$).

Traheotomia electivă a prezentat de asemenea semnificație statistică și în localizarea tumorală la momentul diagnosticului ($p=0.021$), fiind utilă la pacienții cu localizare simultană laringiană și hipofaringiană.

Studiul de caz I

Primul studiu de caz prezintă un exemplu din lotul de pacienți cu evoluție favorabilă, în ciuda necesității traheostomiei de urgență, precum și din perspectiva posibilității de analiza subiectivă (pacient, prin intermediul EORTC QLQ-H&N35) și obiectiv (observator, ACE-27 și Karnofski), unde cele 2 evaluări au coincis. Este important de subliniat că necesitatea traheostomiei de urgență nu a influențat negativ răspunsul la tratament.

Studiul II de caz

Cel de-al doilea studiu de caz a prezentat situația unui pacient în cazul căruia evoluția nefavorabilă, confirmată atât imagistic, biologic și clinic au fost în contradicție cu evaluarea pacientului (EORTC QLQ-H&N35), ce a prezentat constant semne de îmbunătățire și scoruri progresiv mai mici, confirmate chiar și de alimentarea per os deși pacientul avea gastrostomă. Acest caz ilustrează importanța calității vieții în cazul pacienților cu evoluție nefavorabilă, fapt ce este poate fi omis uneori din dorința de a obține succesul terapeutic cu orice preț.

5. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

- [1] Flint P, Haughey B, et al. Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. Sixth Edition, Vol II, Saunders, 2014; p 1537-1563. **ISBN 9780323279727**
- [2] Behrborn H, Kaschke O, Nawka T, Swift A: Ear, Nose, and Throat Diseases with Head and Neck Surgery. 3rd edition, p 293-329, Thieme Stuttgart, 2009. ISBN · 9783136712047
- [3] Lefebvre, J. L., Chevalier, D., Lubinski, B., Kirkpatrick, A., Collette, L., & Sahmoud, T. (1996). Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Journal of the National Cancer Institute*, 88(13), p 890–899. doi:10.1093/jnci/88.13.890
- [4] Wiezorek et al.: Rotational IMRT techniques compared to fixed gantry IMRT and Tomotherapy: multi-institutional planning study for head-and-neck cases. *Radiation Oncology* 2011 6:20. doi:10.1186/1748-717X-6-20
- [5] Ramírez MJ, Ferriol EE, Doménech FG, et al. Psychosocial adjustment in patient surgically treated for laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:92—7. doi:10.1016/S0194-59980300478-9

- [6] M. Guibert, B. Lepage, V. Woisard, M. Rives, E. Serrano, S. Vergez. Quality of life in patients treated for advanced hypopharyngeal or laryngeal cancer, *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, Volume 128, Issue 5, 2011, p 218-223. doi:10.1016/j.anorl.2011.02.010
- [7] Chiesa Estomba, C. M., Betances Reinoso, F. A., Martinez Villasmil, V., González Cortés, M. J., & Santidrian Hidalgo, C. (2017). Persistent Tracheostomy after Organ Preservation Protocol in Patients Treated for Larynx and Hypopharynx Cancer. *International archives of otorhinolaryngology*, 21(4), 377–381. doi:10.1055/s-0037-1601416
- [17] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [27 April 2022] doi:10.1002/ijc.33588
- [141] Milne S, Parmar J and Ong TK: Adult comorbidity Evaluation-27 as a predictor of postoperative complications, two-year mortality, duration of hospital stay, and readmission within 30 days in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 57: 214-218, 2019. doi:10.1016/j.bjoms.2019.01.004
- [142] Gomes EPAA, Aranha AMF, Borges AH and Volpato LER: Head and Neck cancer Patients' quality of life: Analysis of three instruments. *J Dent (Shiraz)* 21: 31-41, 2020. doi:10.30476/DENTJODS.2019.77677.0
- [143] Vlădescu C, Butu C: Managementul serviciilor de sănătate. Editura Expert, 2000. ISBN: 973-9282-82-2
- [144] Hashmi NK, Ransom E, Nardone H, Redding N, Mirza N. Quality of life and self-image in patients undergoing tracheostomy. *Laryngoscope*. 2010;120 Suppl 4:S196. doi: 10.1002/lary.21663.
- [145] <https://www.synevo.ro/shop/creatinina-serica/> (accesat în data de 4.09.2023)
- [146] Garrett BE, Martell BN, Caraballo RS, King BA. Socioeconomic Differences in Cigarette Smoking Among Sociodemographic Groups. *Prev Chronic Dis*. 2019 Jun 13;16:E74. doi: 10.5888/pcd16.180553.