

## NAŠE GLEDANJE NA OPERATIVNO LIJEČENJE VANJSKIH MALIGNOMA VRATA

Mi se u našoj praksi sve češće susrećemo s malignomima na vratu, bilo da se radi o primarnim tumorima, bilo, a što je mnogo češće, o metastazama tumora grkljana, ždrijela, jednjaka, glave ili prsnoga koša. Posve iznimno ove su tvorevine izraz sistemnih oboljenja ili metastaze tumora udaljenih regija.

Napredak kirurške tehnike, moderna antišok terapija i antibiotika omogućili su znatno proširenje operativnih zahvata, čiji je opseg danas ograničen samo vitalnim elementima i stupnjem razvoja same bolesti. To znači, drugim riječima, da operativna granica naših zahvata prelazi uobičajene anatomske areale, da ona seže od arkusa aorte sve do lubanjske baze uz čuvanje bar jedne A. vertebralis i jedne A. carotis i jednoga vagusa, i da praktično samo fascia praevertebralis čini granicu koju nije dobro prelaziti, jer u tom slučaju prodor tumora u dubinu stražnjega medijastinuma nije više moguće ograničiti. Kirurška terapija otpada naravno i u svim onim slučajevima gdje, ukoliko se radi o metastazama, primarni tumor nije dohvatljiv za efikasnu terapiju ili gdje kod primarnih tumora na vratu postojeće udaljene metastaze isključuju svaki izgled na i povremenoga zalječenja. Iznimku u tom slučaju čine samo karcinomi štitnjače sa svojim pulmonalnim metastazama ako one sadržavaju dovoljno tkiva štitnjače sposobnoga za gomilanje joda i tako podesnoga za primjenu izotopne terapije na licu mjesta.

Kako ovakva kirurgija vratne regije zahtijeva osobitu operativnu tehniku i minuciozno poznavanje ne samo topografskih nego naročito i patofizioloških odnosa ove regije, to ona iz domene opće kirurgije sve više prelazi u ruke specijaliziranih kirurga, u konkretnom slučaju laringologa. Potrebu za to naročito opravdava preoperativna i postoperativna njega, o čijoj pravilnoj primjeni u velikoj mjeri ovisi i uspjeh same kirurške terapije. Problem ishrane takvih bolesnika naročito je težak, te traži specijalno poznavanje i provođenje dijetalne prehrane.

Kod primarnih tumora najčešći su karcinomi štitnjače, koji sa svojim čvoraštim masama i ogromnim dimenzijama mogu duboko sezati u medijastinum i tako stavljati pred operatera veoma složene zadatke. U materijalu od 84.109 biopsija u našem Patološko-anatomskom institutu u razdoblju od 1956. do 1962. god. bilo je 840 strumektomija, od čega 41 karcinom i 7 sarkoma. To čini 4,8% karcinoma. Limfosarkomi sa svojim ogromnim dimenzijama zbog gušenja nerijetko dovode do potrebe hitne traheotomije. Ona može predstavljati pravi problem u slučajevima gdje je tumor poput ogromnoga oklopa obavio obje strane vrata, a malacična traheja zbog neujednačenoga rasta tumora našla se dislocirana daleko od medijalne linije. Posve su rijetki primarni karcinomi. Oni gotovo beziznimno proizlaze iz okoline velikih krvnih žila, s kojima su intimno srasli, i obično na površini zauzimaju oblik karfiola široko rascvjetalih granica. Kao metastaze javljaju se ove izrasline kod tumora usne i nosne šupljine, vilice i parotide, ždrijela i grkljana, rjeđe kod primarnih karcinoma traheobronhijalnoga stabla. Nerijetko su vratne metastaze upravo prvi klinički manifestni simptom samoga oboljenja. To se naročito često događa kod karcinoma nosnoga ždrijela, hipofarinksa i štitnjače. Naročito kod ovoga posljednjega može primarni tumor biti toliko sitan, da ga se ni radioaktivnim jodom ne može otkriti. Sasvim su rijetke vratne metastaze kod karcinoma vanjskoga i srednjega uha, kod karcinoma dojke kao najbliže žljezdane metastaze njenih koštanih metastaza u temporalnoj skvami ili zigomatičnom nastavku i kod karcinoma želuca.

Diferencijalno-dijagnostički dolaze u našim krajevima pored nespecifičnih upala vratnih žlijezda u obzir tuberkuloza, indolentni buboni kod primarnoga luetičnoga afekta i neki benigni tumori. Akutni upalni procesi lako se prepoznavaju po karakterističnoj anamnezi, po njihovoj toplini i, ako su tonzilogeni, po promjenama na tonzilarnom aparatu. Kod indolentnih bubona kod djece u krajevima nekadašnjega endemskoga luesa primarni ulcus pronalazimo na usnici, na tonzili ili na jeziku. Pronalazak spiroheta u tamnom polju osigurat će dijagnozu. Opsežni gломus-tumori kao i aneurizme velikih krvnih žila mogu u iznimnim slučajevima također praviti teškoće u diferencijalnoj dijagnozi. Veliki neurinomi i disembrioni novorođenčadi mogu u nekim slučajevima praviti analogne slike malignomima vezivnog tkiva, napose limfosarkomima. Iz našega razmatranja posve smo isključili tumore limfatičnoga i krvnoga aparata kao i retikuloendotelijalnoga sistema.

Ne nije sistematika ovih tumora tema ovoga današnjega razlaganja. Riječ je o našem stavu u pogledu indikacija i sprovođenja terapije kod malignoma vanjskoga vrata, koji je, zahvaljujući novim spoznajama o karakteru malignih tumora i njihovu širenju upravo u području vrata, umnogome i naš terapijski postupak uputio u novom pravcu.

Kad je u aprilskom broju američkog časopisa »Surgery-Gynecology and Obstetrics« god. 1943. ALEXANDER BRUNSCHWIC uveo pojam Paralaryngectomy u literaturu, dobio je tom malenom ali značajnom publikacijom konačnu formulaciju jedan period vratne kirurgije, u kojem su mnogo-

brojni autori od BILLROTHA dalje ustrajno istraživali i sve više širili obujam naših kirurških zahvata kod karcinoma vrata. Uvođenjem toga novoga pojma u kirurgiju larinksa stigli smo do krajnje granice mogućih mutilacija, ostavljajući samo još anatomske strukture neophodno potrebne za život. Premda se prvih godina panlaringektomija izvodila samo u slučajevima gdje su ili samo raširenje tumora izvan laringealnih granica ili jasno izražene vratne metastaze to izričito tražile, nova gledanja u samu bit karcinomske bolesti sve dalje su širila indikaciju za ovakve krajnje radikalne kirurške zahvate i uvjetovala sve češće izvođenje panlaringektomije i njoj sličnih zahvata. Postavlja se pitanje koliko su takvi zahvati bili indicirani i da li je kasnija sudbina ovih bolesnika izvođenje tih zahvata mogla opravdati?

Mislim da se danas svi slažemo u tome kad tvrdimo da je karcinom bolest čitavoga organizma, a ne samo neko oboljenje lokalnoga karaktera. Danas znamo da kod karcinoma imamo posla s pojavom kod koje se ne radi samo o neobuzdanom bujanju izvjesne grupe stanica nego isto toliko i o insuficijenciji svih onih mehanizama koji pod normalnim fiziološkim uvjetima takvo patološko umnožavanje sprečavaju ili pojedine takve aberantne stanice već u samom njihovu začetku uništavaju. Takvo razmišljanje nas sve dalje odvodi od čisto morfološkoga promatranja same histološke strukture tumora i isključivu važnost histološke slike sve dalje potiskuje u pozadinu. Mi se više ne možemo zadovoljiti samo čistim opisom histološkoga nalaza, oblika pojedinih ćelija ili broja i karakteristike postojećih mitozu, jer nam one samo djelomično i veoma nepotpuno mogu pružiti uvid u sam tok zbivanja tumoroznih procesa. To je i razlog što kiruršku eksciziju «u zdravom» ili samo obasjavanje tumora ne možemo više smatrati jedinim i zadovoljavajućim načinom terapije. Iz istoga razloga se ne možemo više zadovoljiti starom VIRCHOWOVOM tvrdnjom da već jedna stanica s patološkom mitozom znači početak tumora, kao što nam i pojava jedne rezistentne mutacije u bakterijskoj kulturi još uvijek ne daje pravo da napustimo upotrebu određena antibiotika, kako je to uvjerljivo u svojim radovima prvi objasnio DEMEREC. Proces postanka patološkoga bujanja nekoga tkiva mnogo je dublji i on zahvaća u osnovne biološke probleme celularnoga metabolizma i krajnje kompliciranih međusobnih odnosa pojedinih elemenata mnogoćelijskoga organizma.

Svaki je od nas imao prilike da se u svojoj dugogodišnjoj praksi susretne s karcinomom koji se u obliku novih žarišta uvijek ponovno pojavljuje u okolnom naoko zdravom tkivu operative rane. Pojava takvoga širenja očigledno oludara od obične klasične proliferacije tumora kakvu smo vični dnevno vidjeti i pratiti kod naših slučajeva. Kirurškim zahvatom ili zračenjem nismo u mogućnosti da stanemo na put ovakvoj vrsti tumora i oni se stalno šire i pojavljuju prividno posve neovisno od prvnih okolnih limfnih putova. Ta žarišta ne pokazuju ni makroskopski, a ni mikroskopski nikakav kontinuitet s prvotnim tumorom, iako je morfološki karakter njihovih stanica posve identičan s onima iz glav-

noga tumora. U nekim slučajevima možemo eventualno pomišljati na dijasporu pojedinih tumorskih stanica iz glavnoga tumora u okolno tkivo putem najfinijih tkivnih prostora, ali mnogo češće nam takvi i preformirani putovi u konkretnom arealu uopće nedostaju, pa tako za njihov postanak moramo tražiti drugo objašnjenje. Takav smo način širenja naročito često opažali kod karcinoma usne šupljine, nastalih iz leukoplakije, lokaliziranih najčešće na sluznici lica ili u predvorju usta i nekih oblika karcinoma gornje čeljusti. U takvim smo slučajevima primorani da pomišljamo na istovremeni multilokularni postanak tumorskih žarišta, vjerojatno provociran istim kancerogenim agensom. Analogne pojave mogli smo pratiti i u muskulaturi vrata kod ekstralaringealnih tumora ili vratnih metastaza faringealnih karcinoma.

Ovakva multipna pojava karcinoma već je odavna poznata. Tako je SHEILD 1899. god. mogao opisati multilokularne karcinome na koži koja je bila izložena jakoj i dugotrajnoj insolaciji, a BERKELEY je 1917. god. opisao takvu pojavu kod karcinoma vulve, nastalog iz maligno alterirane leukoplakije. Najstariji pak takav opis, koliko je meni poznato, potiče od HUTCHINSONA, koji je još 1875. god. opisao bilateralnu pojavu karcinoma na jeziku zauzetom leukoplakijom. Čini nam se da upravo ovakva multilokularna pojava označuje onu fazu općega karcinogenoga procesa u kojoj otporne snage zahvaćenoga organizma gube sve više svoju efikasnost, omogućavajući tako nesputani rast i umnožavanje dotle suprimiranim karcinogenim stanicama, razasutim u zahvaćenoj regiji.

U našoj se literaturi sve više množe opažanja ne samo o istovremenim multilokularnim malignomima na jednom individuumu nego i o ponovnom izbijanju karcinomske bolesti kod istoga čovjeka i u većim vremenskim razmacima. Tako sam mogao pratiti slučaj gdje se 17 godina nakon izvršene laringektomije zbog planocelularnoga karcinoma pojavio istovrsni tumor na mekanom nepcu, koji je usprkos radikalnom zračenju godinu i po kasnije ne samo ponovno izbio na istom mjestu nego doveo i do metastaza na vratu i na kraju do eksitusa. Drugi je bio slučaj karcinoma donje usne, koji je izbio 6 godina nakon izvršene laringektomije zbog karcinoma grkljana. Još je poučniji bio slučaj kod kojega su punih 19 godina nakon izvršene laringektomije zbog karcinoma izbile metastaze u jetrima, duodenumu, lumbalnoj kralješnici i mozgu i dovele do smrti bolesnika.

Van svake je sumnje da je VIRCHOW imao pravo kad je postanak tumora postavio kao celularni problem par excellence. Ali se od toga vremena sadržaj onoga što mi danas shvaćamo pod celularnim problemom bitno izmijenio. Dok je, naime, VIRCHOW pod tim nazivom mislio uglavnom na morfološke promjene unutar same stanice, a manje na poremećaj njenih funkcionalnih odnosa, mi danas upravo tim funkcionalnim odnosima poklanjamo našu najveću pažnju. Nama je danas poznato da stanice karcinoma pokazuju metabolizam koji se bitno razlikuje od metabolizma normalnih stanica. Kod toga se ne radi samo o kvantitativnom povećavanju metaboličnih procesa zbog povećane potrebe energetičkih

izvora za rad i razmnažanje nego o bitnim kvalitativnim promjenama, koje čitavo odvijanje životnih procesa u takvoj stanici skreću u posve drugom pravcu.

Pokazalo se naime da u tumorskim stanicama tek znatno forsirana glikoliza omogućuje stvaranje energetskih izvora neophodno potrebnih za patološko bujanje novostvorenoga tkiva. Zato C. G. SCHMIDT s pravom smatra upravo ovu glikozu kao prvi znak promijenjenoga celularnoga metabolizma kod tumora. S druge strane je već davno poznato da je u svim tumorskim stanicama znatno uvećana količina mliječne kiseline, koja nas upućuje na anaerobne metaboličke procese što se odvijaju u samoj protoplazmi i koje po karakteru njihova vrenja moramo označiti kao niži stupanj dobijanja energetskih izvora u živoj stanici od aerobnih oksidativnih procesa. Iako je u oba slučaja krajnji biokemijski efekat procesa u obliku adenosintrifosfatne kiseline jednak, on se u biološkom smislu bitno razlikuje. Dok smo, naime, u mogućnosti da takav kemijski proces kakav se odvija pri vrenju u transformiranoj protoplazmi stanica potpuno analogno izvedemo i u eksperimentu in vitro, posluživši se pri tome čistim topivim fermentima, u procesu oksidacije nam to uspijeva samo u slučaju ako se pri tome poslužimo dijelovima žive stanice: mitokondrijima. Ove granule, koje su i morfološki dobro okarakterizirane, kako to sad znamo iz promatranja na elektronskom mikroskopu, sastoje se iz molekula određenih fermenta, koje za sada još in vitro ne možemo izdvojiti i bez kojih nema oslobađanja vodikovih iona i njihova spajanja s kisikom, dakle oksidativnog procesa što ga nazivamo respiracijom. Ali su te granule neobično osjetljive na svoju funkciju, što vjerojatno proizlazi iz njihove neobično složene i komplicirane strukture. Nama još doduše nije poznato na koji način i u kojem su redosljedu ove molekule različitih oksidativnih fermenta poredane u mitokondrijima, ali možemo lako zamisliti da već i neznatne nokse, kao što je npr. nedostatak hranjivih tvari i kroz kraće vrijeme, dovodi do poremećaja njihove funkcije. Taj gubitak funkcije ireverzibilan je proces, kako je to OTTO WARBURG u svojim istraživanjima o celularnoj respiraciji utvrdio još prije gotovo pola stoljeća. Zahvaljujući usavršenim metodama promatranja, kao što je elektronski mikroskop, za takve promjene možemo danas djelomično naći potvrdu i u promjenama morfološke strukture. Te nas činjenice ponovno vraćaju na sigurno tlo histološki utvrđenih strukturalnih promjena, koje smo jedno vrijeme zbog nedovoljnih tehničkih mogućnosti bili izgubili, a što uvijek nosi u sebi određenu opasnost odstupanja od realne podloge.

OTTO WARBURG, koji je zbog svojih istraživanja celularne respiracije dobio i Nobelovu nagradu, iznio je u predavanju održanom u maju 1955. god. u Stuttgartu svoju novu teoriju o postanku tumorskih stanica. Prema njegovim istraživanjima postat će iz normalne stanice karcinomatozna ćelija kad zbog smanjene sposobnosti respiracije bude primorana da – zbog oštećenih mitokondrija – svoje energetske izvore crpe anaerobnim biokemijskim procesima, dakle vrenjem. To je dugotrajan pro-

ces, u kojemu najveći broj takvih stanica propada jer nije u stanju da se prilagodi novim uvjetima života i da se vrati na primitivni način dobijanja životne energije. Samo rijetke od pogodnih stanica uspijevaju da svoje oksidativne procese u dovoljnoj mjeri zamijene onim anaerobnog karaktera i da se tako održe u životu. WARBURG je na taj način veoma lijepo objasnio do sada neobjašnjenu pojavu gdjekada i veoma duge latencije kod nastajanja malignih tumora, a jednako tako i istovremeno izbijanje karcinoma na različitim mjestima jednoga određenoga područja – pojavu koja je prema starijim shvaćanjima bila do tada posve nerazumljiva.

GRAFFI je nedavno ova tvrdjenja mogao i eksperimentom potvrditi. Djelotvorni agens prenesenih kokošnjih tumora bez staničnih elemenata dokazuje da on može biti isključivo samo endogene prirode, i to vrlo vjerojatno iz maligno promijenjenih mitokondrija. On je već 1949. god. pokušao da u nekim granulama, koje se uvijek pojavljuju kod raspada mitokondrija u malignim stanicama, prepoznata posljedice upravo ovakve plazmatske mutacije normalnih mitokondrija. Kako su pak mitokondriji mnogo otporniji od same stanice, te mogu neko vrijeme živjeti i nakon njezine smrti, kako je to lijepo u svojim radovima dokazao SEYFERTH, to je njihovo širenje u limfnom i krvnom optoku lako razumljivo kad znamo da oba, a naročito krvni serum, predstavljaju idealne vehikle za metaboličke procese. I zaista su SCHELLER i mnogi drugi autori u krvi bolesnika oboljelih od raka mogli utvrditi konstantne i veoma polimorfne submikroskopske granule, veoma slične virusima, u kojima naziru ostatke tako izmijenjenih mitokondrija. Ti su nalazi našli svoju potvrdu i u istraživanjima što ih je 1954. god. dr HELENA TOOLAN vršila u krvi dobrovoljaca jedne američke kaznonice, koji su si dali ucijepiti ljudske karcinome.

Ti nalazi otvaraju nove vidike u problemu karcinoma i znatno proširuju naše znanje, pogotovo otkako je dvojici biokemičara s Berkeley univerziteta uspješno duhanski mozaik-virus kemijski razgraditi i kasnije ga ponovno sastaviti u živu supstanciju. A ove tzv. »tumorske« granule i odviše liče na neke oblike danas poznatih virusa, a da ih ne bismo barem pokušali dovesti s njima u neku vezu. To znači, drugim riječima, da su promijenjeni mitokondriji u kauzalnoj vezi s postankom karcinoma ili da rješenje problema postanka malignih tumora moramo tražiti u problemu mitokondrija. Da li se kod toga u krajnjoj liniji radi o nekoj virusnoj infekciji, kako to neki pokušavaju dokazati, ili o mutaciji same stanice, kako to nazrijevaju drugi, danas je još nemoguće ustvrditi.

Postavlja se sada pitanje koje su to antikancerozne supstancije kojima raspolaže naše tijelo u obrani protiv maligne degeneracije svojih stanica? Ovdje se u prvom redu spominju limfatični i krvni sistem u cjelini, a da se kraj toga ne imenuju one specifične tvari koje bi trebale da djeluju antikancerozno. I dok jedni tvrde da se radi o humoralnim produktima (IVASAKI, TADENUMA), drugi njihovo djelovanje pripisuju isključivo celularnim elementima, uglavnom limfocitima (DA FANO, MURPHY). Kao

dokaz za ovu posljednju tvrdnju autori navode činjenicu što oko svakoga žarišta tumoroznih stanica nalazimo uvijek nakupine limfocita i što se u regionalnim limfnim žlijezdama pojavljuju pojačani folikuli, proliferacija retikularnih stanica i endotela, jednom riječju hiperplazija strukturalnih elemenata, koja redovno prethodi pojavi samoga malignoga procesa. Sve ove reaktivne pojave treba da služe kao dokaz da upravo limfatični sustav igra aktivnu ulogu u suzbijanju malignoga procesa. Nasuprot tome, za humoralno antikancerozno djelovanje navodi se činjenica da kanceromatozne stanice injicirane eksperimentalno u krvni optok često brzo propadaju i što u na taj način nastalim embolusima u plućnim venama stanice karcinoma pokazuju vakuolizaciju i različite druge znakove brze degeneracije. Osim toga, inokulirani karcinomi znatno se brže šire i prave znatno veći broj metastaza kod iskrvarenih životinja nego kod onih s normalnom količinom i normalnim sastavom krvi. Možda bismo ovamo mogli ubrojiti i činjenicu da su životinje poslije preboljenih operativnih zahvata ili drugih jakih stresova više prijemljive za inokulaciju tumora od onih koje se nalaze u punom zdravlju.

Ali, iako svi ti faktori ne pružaju dovoljne dokaze za sigurno antikancerozno djelovanje, bilo humoralnih, bilo celularnih elemenata, to ipak nije propuštena prilika da se i ove činjenice ne pokušaju iskoristiti u borbi protiv tumora. Tako je PODVINEC davanjem ekstrakta limfnih žlijezda goveda pokušavao da stimulira produkciju limfocita i da tako djeluje na smanjivanje tumora. On je kod toga stekao uvjerenje da karcinomski kod takvih bolesnika pokazuju znakove degeneracije i da mnogo bolje reagiraju na zračenje nego oni kod kojih limfocitarni aparat nije bio stimuliran ovim ekstraktom. ĐUROVIĆ je pak uzeo kao polaznu tačku otkrića FREUNDA i KAMINERA, koji su našli da krvni serum zdravih ljudi ima sposobnost da citolizira in vitro stanice karcinoma, a da tu sposobnost posve gubi kod ljudi koji boluju od raka. Kad su kasnija istraživanja ove navode potvrdila i još dalje razradila, i kad su BRUDA i PFEIFFER našli da kod toga vjerojatno retikuloendotelijalni sistem igra presudnu ulogu. ĐUROVIĆ je, stimulirajući taj sistem kod konja s ekstraktom *actinomyces bovis*, priredio preparat iz takvoga konjskoga seruma. Taj preparat, koji se danas nalaze u prometu pod imenom krebiozen, treba – prema navodima IVYA i saradnika – da sadržava te naravne antikancerozne humoralne supstancije u pojačanoj mjeri i da tako sprečava rast malignih tumora kod čovjeka.

I mi smo na našoj Klinici također redovito nalazili kod karcinoma relativnu hiperglobulinemiju, što bi također govorilo za pojačano djelovanje retikuloendotelijalnoga sistema kod malignih procesa (KRAJINA).

Ali i WARBURGOVA otkrića nisu ostala neiskorištena u terapeutske svrhe. Polazeći od pretpostavke da je ireverzibilno oštećenje oksidativnih fermenta na mitokondrijima prvotni uzrok znatno smanjene respiracije, zbog čega je takva stanica, da bi se mogla uopće održati na životu, morala prijeći na sintezu svojih vitalnih izvora putem vrenja, pokušalo se taj proces sprečavati djelovanjem različitih spojeva koji su

poznati da negativno utiču upravo na takav metabolizam. To su pored već ranije poznatih respiratornih otrova naročito različiti derivati kinonske skupine, kao što su etileniminkinoni (kao npr. Bayerovi E-39 i trenimon). Dok etilenimini remete polimerizaciju, koja uvijek prethodi predmitotičnom stadiju u stanici, kako je to dokazao HEILBRUNN, kinoni direktno sprečavaju mitozu, kako su to utvrdili LEHMAN, MEIER i ALLGÖWER. Oni djeluju direktno na fermente koji su neophodni za odvijanje vitalnih procesa i prema tome pogadaju stanicu na njeno najosjetljivije mjesto. Znamo da u stanicama koje postepeno dobivaju karakter tumora raste heksokinaza, koja povećanu količinu glukoze u prisustvu adenosin-trifosforne kiseline pretvara u robinsonester glukoze-6-fosfata. Taj proces prati znatno smanjena količina hemina: citohroma i citohromoksidaze, te katalaza uopće. Kako tumorske stanice za golo održavanje života trebaju veoma malo energije, uostalom kao i sva ostala primitivna i jednostanična bića, a kako se njihov potrošak energije kod patološkoga umnažanja enormno uvećava, to možemo s pravom očekivati da ćemo upotrebom ovakvih sredstava uspjeti spriječiti bar njihovo umnažanje, ako i nećemo uspjeti da ih potpuno uništimo. DOMAGK je dokazao da preparat E-39 još u razrjeđenju od  $10^{-7}$  sprečava in vitro rast tumorskih stanica, a gdjekada da ih i potpuno uništava. Međutim je za nas od mnogo većeg interesa činjenica da je analogno citostatično djelovanje taj preparat pokazao i u eksperimentu na životinjama cijepljenim malignim tumorima. Od naročitog je interesa činjenica da je kod nekih došlo do potpune regresije tumora, kod čega je – uz nestajanje karcinomatoznih stanica – paralelno išlo stvaranje vezivne kapsule i strome, te pojava mnogobrojnih golemih stanica. Posve analogan proces mogli smo promatrati i kod regresije nekih karcinoma tretiranih Podvinčevim ekstraktom limfnih žlijezda i istovremeno zračenih, a on je u principu posve jednak promjenama što ih KONJETZNY još 1918. god. opisao kao karakteristične za spontanu regresiju karcinoma želuca.

Iako još kod toga nikako ne možemo smatrati da smo timi naprijed spomenutim i drugim sličnim sredstvima dobili u ruke neko sigurno i suvereno sredstvo za uništavanje tumora, istraživanja s tim u vezi znatno su unaprijedila naše znanje o biti tumoroznoga procesa i u mnogome korigirala naša ranija gledanja. Ali što je najvažnije, kod njihove se primjene pokazalo – uostalom slično kao i kod nekih drugih hormona – da se opće stanje napadnutoga organizma znatno podiglo, da je upotrebom tih sredstava brzo nestalo simptoma kaheksije ili da se ona osjetno smanjila, da su bolovi popustili ili su posve prestali i da je bolesnik naglo dobio na težini i tako došao u mnogo povoljniju fizičku kondiciju, kako bi lakše mogao podnijeti eventualni kirurški zahvat ili zračenje. Te smo pojave viđali kod davanja Podvinčeva limfnoga ekstrakata, a naročito redovito kod administracije krebiozena. Tu je bilo slučajeva gdje su bolesnici u roku od nedjelje dana dobili do 5 kg na težini, a da se kod toga nipošto nije radilo samo o retenciji vode u organizmu. Iz toga smo izvukli iskustvo da davanje tih sredstava znatno unapređuje našu uobiča-

jenu kiruršku ili radio-terapiju malignih tumora direktnom aktivacijom općih rezervnih snaga organizma i bez obzira na njihovo eventualno direktno antikancerozno djelovanje.

Njihova je aplikacija u pojedinim slučajevima bila toliko snažna da je i posljednje rezerve otpornih snaga mobilizirala. Opažali smo teško kahektične slučajeve koji su se redovitom aplikacijom tih sredstava kroz 10 do 14 dana stalno popravljali, a nakon takvoga uspona opće kondicije odjedanput, tako reći preko noći, nastupio je opći slom i smrt. To nas je poučilo da smo poboljšanje koje je nastupilo upotrebom tih sredstava svakodnevno veoma pomno pratili i da smo pristupali operativnom zahvatu i prestajali s aplikacijom čim smo opazili da je ascendentna krivulja poboljšanja došla do svoje stagnacije. Taj opći slom svih otpornih snaga, koji je nastupio naglo i nezadrživo, samo nam je još jedan dokaz više za činjenicu da u karcinomu imamo gledati bolest koja zahvaća organizam u cijelosti, a ne samo neko lokalno oboljenje.

Da bismo mogli bolje odgovoriti na pitanje što smo ga postavili u početku ovoga našega raspravljanja, potrebno je još da se kratko pozabavimo načinom širenja tumora uopće, a napose u regiji vrata. Kod toga je potrebno posebno istaknuti da se to širenje u početku ne zbiva direktnim uništavanjem okolnoga tkiva, nego smjerom manjega otpora, dakle preformiranim slobodnim tkivnim pukotinama ili perivaskularnim i perineuralnim prostorima. Nema pouzdanih znakova da bi maligne stanice direktno uništavale stanice okolnoga tkiva nekim svojim posebnim heterolitičkim fermentima. One svojim naglim umnožavanjem tek sprečavaju dovod prehrambenih elemenata, te na taj način uvjetuju degenerativne pojave i atrofiju u okolnom arealu. Naročitu prepreku njihovu širenju stvaraju neke čvrste formacije, kao što su različite kapsule, perihondrij i periost, perineurijum, hrskavica i elastična vlakna, koja su naročito otporna. Upravo ovim posljednjima moramo zahvaliti činjenicu što arterije, a napose karotida, toliko dugo mogu odolijevati prodiranju tumora.

Nema sumnje da maligne stanice produciraju topive metabolite, kao što je to npr. mliječna kiselina, melanin, glikogenske granule itd. koji u okolnom zdravom tkivu izazivaju izvjesnu reakciju ovisnu o anatomskim prilikama zahvaćene regije. Ta se reakcija javlja već u najranije doba razvitka tumoroznog procesa i u njoj dominiraju elementi limfatičnoga ili retikuloendotelijalnoga aparata, odnosno veziva. Oni mogu opkoljavati maligni proces, ali mogu biti razasuti i unutar tumora po samoj strmi. Njihovo prisustvo dozvoljava samo veoma ograničen zaključak u pogledu maligniteta samoga procesa. Iako je ono ovisno isključivo o količini prisutnih metabolita malignih stanica, zbog velike raznolikosti tih produkata i veoma različitih mogućnosti lokalne reakcije morfološki nalaz iz različitih reaktivnih elemenata jedva je podesan za stvaranje bilo kakvih zaključaka u tom pogledu. Jedino nalaz većega broja eozinofila daje naslućivati da je među malignim stanicama došlo do nekrotičnog procesa, kako je to prvi iznio još 1907. god. KAPPIS, i da je produkcija

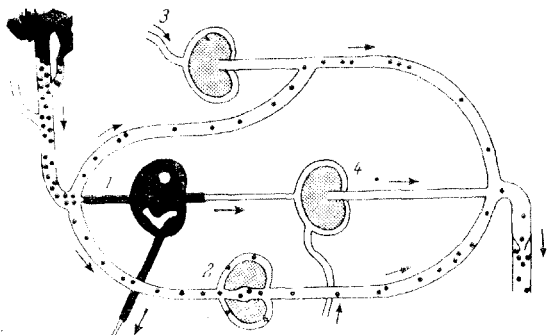
mliječne kiseline zbog toga naročito uvećana (BATTAGLIA). Veću budućnost za mogućnost ranog određivanja malignoga procesa i njena intenziteta otkriva nam upotreba različitih izotopa, napose radioaktivnoga fosfora. Njegova fiksacija u stanici raste uporedo s jačinom metabolizma, pa će tako maligne stanice sa svojim znatno ubrzanim metaboličkim procesima pokazivati jako pozitivnu bilancu radioaktivnoga fosfora, što ćemo moći očitati na Geigerovu brojaču. Iako su prvi pokušaji u tom pogledu stari već 20 godina (MARINELLI i GOLDSCHMIDT), tek su rezultati iznijeti na atomskoj konferenciji u Ženevi 1955. god. naročito ukazali na mogućnost njihove uspješne kliničke primjene.

No problem koji se nakon svih tih saznanja o biti i razvitku malignoga procesa pred nas kao kirurge prije svega postavlja jest jedna temeljita revizija našega pogleda u funkciju limfnih čvorova kod tumora. Mi smo bili vični, još od VIRCHOWLJEVIH vremena, da u njima gledamo filtere koji ne samo zadržavaju nego i uništavaju agresora, sprečavajući tako i njegovu dalje širenje. Polazeći s takvoga stajališta, mi smo kod naših operativnih zahvata naročitu pažnju posvećivali limfnim čvorovima i njih ekstirpirali uvijek onda kada smo pretpostavljali da je invazija malignih stanica nadvladala otporne snage i da je na taj način konkretna žlijezda ne samo izgubila svaku obrambenu moć nego je ona, nasuprot, postala novi izvor za dalje širenje malignoga procesa. Pri tome smo vjerovali da se širenje malignoga tumora iz njegove primarne lokalizacije vrši prvenstveno limfnim putovima, pa smo stoga upravo na njihov tok skoncentrirali svu našu pažnju, a posve smo zanemarivali sve druge vrste okolnoga tkiva, najčešće i ne pomišljajući na to da je ono jednako tako izloženo invaziji malignih stanica. Izgleda da je HANDLEY jedan od glavnih krivaca za takvo gledanje. On je, naime, opisao perilimfatičnu fibrozu koja obuhvaća limfnu žilu zahvaćenu tumorom i svojim daljim rastom navodno dovodi na kraju do njene potpune obliteracije. Na taj način bi se stvorio prstenasti zid oko tumora, a pojedine maligne stanice koje su ostale izvan toga prstena bile bi uništene. Međutim, iako su kasnija istraživanja ove HANDLEYEVE navode potpuno opovrgla, utvrdivši brzo propadanje reaktivnoga veziva i naglo povećavanje broja malignih stanica, uvjerenje o aktivnom zaštitnom djelovanju limfnih žlijezda i žila brzo se raširilo u kirurškim publikacijama i zauzelo dominantan položaj u shvaćanju operatera.

Ova se obrambena funkcija limfnih čvorova pripisivala znatno usporenom toku limfe u području marginalnih sinusa, djelovanju mreže sinu-sendotelija, dokazanom fagocitozom fiksiranih i slobodnih retikularnih stanica te sužavanju prohodnosti limfnih žila zbog sekundarnih inflamatornih promjena i taloženja fibrina u njihovu lumenu.

ZEIDMAN i BUSS su na životinjama pratili metastaziranje tumora u limfnim žlijezdama. Oni su mogli na kunićima utvrditi da se karcinomatozne stanice šire u tributarnim limfnim čvorovima u određenom redosljedju. Prema tim autorima tek kad su tumorske stanice zaokupile prvu žlijezdu u cijelosti i posve ispunile njen marginalni sinus, tek tada se u određenom

vremenskom razmaku invazija nastavila i u slijedeću po redu limfnu žlijezdu istoga područja. Na taj način je širenje malignoma bilo usporeno, i to je kod njihovih pokusnih životinja takvo prelaženje jednoga limfnoga čvora trajalo oko 3 nedjelje. AURER i SCHILLING opažali su nakon radikalnoga odstranjivanja tributaruih limfnih žlijezda uvećani broj metastaza u unutrašnjim organima pokusnih životinja, veći nego kod kontrolnih grupa. PICQUET je također opažao povećani broj metastaza u medijastinalnim žlijezdama kod bolesnika nakon izvršene radikalne resekcije na vratu.



Skica 1. Shematski prikaz kretanja karcinomatoznih stanica u skupini regionalnih limfnih čvorova prema Sträuliu

Naša opažanja nisu u skladu s naprijed navedenim tvrdnjama. Za povremenu pojavu medijastinalnih metastaza poslije izvršene radikalne resekcije ne bacamo krivnju na odstranjivanje velikoga broja regionalnih limfnih čvorova na vratu, nego na činjenicu što je maligna infiltracija bila već dosegla medijastinalne žlijezde prije izvedenoga radikalnoga zahvata i tamo stvorila latentne metastaze, koje su nakon nekoga vremena postale manifestne. Ispravnost zaključaka do kojih su došli ZEIDMAN i BUSS demantiraju kod čovjeka naši mnogobrojni histološki nalazi kao i operativno iskustvo. Nije rijedak slučaj da pri uklanjanju infiltriranih čvorova perijugularne, odnosno perikarotične regije nalazimo između zahvaćenih čvorova i primarnoga tumora niz žlijezda koje su proste od maligne invazije ili u kojima na preparatima nalazimo tek pojedine maligne stanice, koje su u momentu fiksacije bile samo u prolazu kroz dotičnu žlijezdu, ne ulazeći u uži kontakt s njenom stromom. Da upravo takvi nalazi odgovaraju i funkcionalnim odnosima same žlijezde, lijepo je objasnio STRÄULI na skici koju ovdje iznosimo.

Iz svega ovoga izlazi da nije ni do danas uspjelo, i pored velikoga broja autora koji su savjesno pratili razvijanje malignih tumora, pronaći nijedan objektivni dokaz za obrambenu funkciju limfnih žlijezda u naprijed navedenom HANDLEYEVU smislu (WILLIS). Jedino je kod karcinomatoznih embolija u plućima M. B. SCHMIDT mogao opaziti vezivnu inkapsulaciju metastaza, koja bi donekle odgovarala klasičnom HANDLEYEVU opisu.

Ako se polazi od činjenice da se maligni tumor prvenstveno širi smjedom najmanjega otpora, posve je jasno da proliferaciju iz primarnoga žarišta moramo jednako tako očekivati u muskulaturi i tkivnim pukotinama okolnoga veziva, mišićnoga i masnoga tkiva kao i u žilnom, limfnom i kardiovaskularnom sistemu. Ali dok se u prvom slučaju susrećemo sa širenjem uglavnom per continuitatem, u krvnom i limfnom sistemu stvaraju se vrlo brzo i udaljene metastaze, budući da polagani tok limfe i samo nešto brži venoznoga optoka omogućuje brzo širenje malignih stanica i na duža rastojanja. Da kod toga 50% svih metastaza malignih tumora upravo nastaje limfnim putem, i to uglavnom u limfnim čvorovima, objašnjava nam činjenica što je brzina limfnoga optoka otprilike 10 puta polaganija od onoga u arterijama. Sigurno i sama građa limfne žlijezde s njenim marginalnim, intermedijalnim i medularnim sinusima, te mnogobrojne valvule u superficijelnim limfnim žilama (OGO), još više usporuju ionako polagani tok limfe. Pored toga izgleda da i endotel limfnih žlijezda sa svojim širokim intercelularnim pukotinama ne stvara onakvu prepreku za naseljavanje malignih stanica kao što je to slučaj s filogenetski starijim pa tako i manje osjetljivim endotelom vena i arterija. Sve to zajedno pogoduje fiksaciji lutajućih malignih stanica i tako stvara glavni preduvjet za prvenstveno širenje malignih procesa u limfnom optoku.

Poslije limfnoga optoka najčešće je širenje malignih stanica u venoznom sistemu. One ulaze u njega ili putem limfe, stvarajući tako udaljene metastaze, ili obavijaju stijenku, prodirući u nju limfnim i tkivnim pukotinama, i stenoziraju na taj način njen lumen, a da sam endotel još dugo vremena ostaje intaktan (GOLDMANN, HEDINGER). Pri tome otporna elastična vlakna u mediji stvaraju još dugo branu prodiranju malignih stanica. Kod direktne invazije u sam lumen brzo se na mjestu površne destrukcije stvara trombus, u koji postepeno prodiru maligne stanice potpuno ispunjavajući čitav lumen. Već je Amerikanac GEORGE CRILE, jedan od pionira radikalne resekcije na vratu, u svojem članku »Excision of cancer of the head and neck« u 47. godištu časopisa Journal of the American Medical Association u god. 1906. upozorio na činjenicu da je vena jugularis često obuhvaćena tumorom kod raznih karcinoma, pa je ST. CLAIR THOMPSON s pravom istakao da ekscizija nutarnje jugularke predstavlja ključ za uspješnu radikalnu resekciju na vratu. Limfne žlijezde i putovi ne samo da intimno obavijaju jugularku nego neke limfne žilice direktno utiču u nju i tako ostavljaju široko otvoren put malignim stanicama i u venozni optok (GOLDMANN). Kraj toga je sama stijenka ju-

gularke samo iznimno zahvaćena tumorom. Mi je u našem materijalu nismo nikada zapazili. Vjerujemo da je tome uzrok gotovo redovna induracija njezine stijenke, koja nastupa kao posljedica sitnostanične upalne infiltracije, što je gotovo uvijek nalazimo u jugularke impaktirane ili opkoljene tumorom. Uporedo s induracijom ide izdužavanje lumena i stvaranje tromboze zbog usporavanja krvnoga protoka. Ova činjenica samo još više opravdava resekciju vene. Naprotiv, kod karcinoma štiti- njače jugularke je često zahvaćena, jer maligne stanice u nju dospijevaju krvnim putem, a ne proliferacijom stijenke. Mi u pravilu vršimo uvijek eksciziju jugularke, kad god je nađemo slijepljenu s okolnim karcinoma- toznom žlijezdama, a da pri tome, osim prolazne cijanoze ili istostranoga edema, nismo vidjeli nikakvih loših posljedica, pa ni onda kada smo tak- vu ligaturu morali izvršiti obostrano.

Samo iznimno prodiru maligni tumori i u same arterije, a sasvim je to rijetko slučaj s karotidom. Često možemo opaziti intaktne arterije pa i arteriole kako prolaze kroz masivnu tumoroznu masu potpuno neok- njene. BECK i WILLIS opisali su tu pojavu za karotidu i njene ogranke, a i mi smo je mogli često zapaziti u našim operativnim zahvatima. Ali ne samo da je stijenka karotide veoma otporna na svaku invaziju malignih stanica nego je ona i veoma elastična u svojem uklanjanju od svakoga pritiska. Tako sam nedavno imao priliku da operiram neurinom na vratu 40-godišnjega čovjeka. Tumor koji je imao veličinu dječje glave daleko je bio izbočio karotidu lateralno, a da se kraj toga mogao veoma lijepo od nje izolirati. Do destrukcije stijenke i eventualne rupture karotide, što smo je doživljavali kod egzulceriranih velikih tumora na vratu, i spou- tano i postoperativno, nakon njezina izluštavanja iz tumorozne mase kojom je bila opkoljena, uvijek je došlo zbog sekundarne infekcije, a ni- kada zbog samoga malignoga procesa. Na tu činjenicu već je upozorio ASKANAZY 1912. god. Upalna infiltracija nastupa najprije kao reakcija okolnoga tkiva na tumoroznu infiltraciju, prožima arterijelnu stijenku u širokom arealu, omlohavljuje vlakna u elastičnom sloju i razdvaja mi- šične fibrile, te na taj način znatno slabi njenu otpornost i priprema put za mogućnost arozije, odnosno rupture. Pa čak i u slučajevima s veoma uznapredovanom strikturom njena lumena, kod histološke pretrage same stijenke nikada nismo u njoj mogli pronaći maligne stanice, nego samo upalne promjene zbog nadiruće infekcije. Hoće li u takvim slučajevima nadvladati fibroza stijenke ili upalna gnojna infiltracija, zavisi u prvom redu od opće kondicije bolesnika i o stanju operativne rane.

Ali još mnogo lakše nastupa takva upala u stijenci karotide kada smo je morali raskriti ili izluštiti od adherentnih tumoroznih masa pri radikalnoj resekciji. Oštećenje perikarotične živčane mrežice koja diri- gira ishranom stijenke, a čiju povredu ne možemo kod toga posla izbjeći, još pojačava destruktivni proces i povećava mogućnost rupture. Opa- snost se naročito pojačava ako poslije radikalne resekcije podvrgnemo operiranu regiju postoperativnom zračenju. U tom je slučaju razgoličena stijenka, iako je prekrivena kožom, naročito izvrgnutā oštećivanju, koje

se očituje ne samo u reaktivnoj situostaničnoj infiltraciji, induraciji i stenozii lumena nego zbog sekundarne postoperativne lokalne reakcije u potenciranom raspadu elastičnih elemenata, kojem neminovno slijedi brza rotura. Poučeni takvim iskustvom, mi smo kod radikalne resekcije odustali od postoperativnoga zračenja, a ukoliko smo primorani da operiramo u već zračenom području, uvijek ligiramo karotidu već za vrijeme operativnoga zahvata. Treba naročito istaknuti da smo između 32 takva slučaja što smo ih imali u posljednjih 5 godina samo dva puta doživjeli prolazne hemipareze. Pri tome treba osobito paziti da ostanu sačuvana istostrana arterija vertebralis. U slučajevima gdje je ona makar i u nekom kasnijem zahvatu, možda kod uklanjanja naknadnoga recidiva ili prevertebralne metastaze, morala biti podvezana, uvijek je rezultirala kompletna hemiplegija suprotne strane. Histološka pretraga resecirane karotide uvijek je kod preoperativnoga zračenja pokazivala induraciju stijenke s jako suženim ili već i posve opturiranim lumenom, što nam dovoljno objašnjava činjenicu da su bolesnici njen prekid mogli podnijeti bez ikakvih teških posljedica.

Nema sumnje da je za izvjestan broj komplikacija koje nastupaju kao posljedica manipulacija na karotidi svakako kriva i osjetljivost sinusa karotikusa. PARRY je već 1799. god. opazio da pritisak na karotidu može usporiti srčani ritam, a poslije njega opisana su razna hiperreflektorična stanja pa i smrtni slučajevi uzrokovani morfološkim promjenama u području račvišta. DE CASTRO je prvi upozorio na veliko bogatstvo živčanih izdanaka u adventiciji račvišta i početnoga dijela nutarnje karotide, koji sa svojim krajnjim izdancima poput mrežice obuhvataju intersticijske stanice, gdje je prisustvo Nisslovihi tjelešaca (granula) i njihova oxydase-reakcija i peroxydase-reakcija odala njihovu ganglijsku strukturu. MEIJLING je zaključio da se tu radi o autonomnim ganglijskim stanicama, a kod nekih od njih je otkrivena direktna veza sa senzibilnim ograncima IX i X moždanoga živca. Na taj način je pronađen put za postanak čitavoga niza refleksa, koji mogu u nekim prilikama ugroziti i sam život dotičnoga individuumu. U normalnim uvjetima ti refleksi reguliraju pravilnu opskrbu krvlju organa koje snabdijeva arterija carotis i reaguju i na najsitnije razlike krvnoga tlaka u području račvanja karotide. Zato ih i nazivamo presoreceptorima. Druge pak ganglijske stanice, u području paragangliona, osjetljive su na promjene u kemijskom sastavu krvi, pa su zato i prozване kemoreceptorima. Neposredna blizina jednih i drugih uvjetuje povezanost funkcija dšanja i krvotoka. Od patoloških refleksa poznati su nam danas kardioinhibitorni ili vagalni, depresivni s adrenalinom i cerebralni. Taj je posljednji neosjetljiv na adrenalin i na atropin. Njegovi su simptomi: prolazna sljepoća, nesiguran hod, napadaj vrtoglavice i popuštanje muskularnoga tonusa. Tome pridolazi gdjekada atonija mokraćnoga mjehura i pojačana peristaltika crijeva s proljevima. Takva hiperrefleksija javlja se samo izuzetno kod mladih ljudi, ali je relativno česta u starosti, a napose kod hipertoničara, gdje dostiže impozantnu cifru i od 70 do 80% slučajeva. HAMBERGER i suradnici prvi su

opisali pad krvnoga tlaka i bradikardiju kod svake mehaničke iritacije ove refleksogene zone. STEINMANN, ILLIK i HENZI mogli su pak dokazati da psihička opterećenja mogu ove reflektorne mehanizme potpuno izmijeniti u suprotnom pravcu. U takvim slučajevima izaziva se posve suprotan efekt: umjesto do snižavanja krvnoga tlaka i bradikardije dolazi do njegova povišavanja i do ubrzavanja srčanoga ritma. Pored tih simptoma mogli smo opaziti još čitav niz pojava, kao: duboku hemikraniju, osjećaj pritiska u prsnom košu s iste strane, osjećaj snižene oštine sluha i vida, a sve smo ih mogli utvrditi kao posljedice pritiska nekih povećanih limfnih žvorova na predjel račvišta i svi su ti simptomi s uklanjanjem uzroka promptno nestali. Stoga smatramo da i anestezija račvišta pri podvezivanju karotide svakako smanjuje nagli pad krvnoga tlaka u dotičnoj atmosferi, i tako i sa svoje strane doprinosi sprečavanju ishemičnih pojava inače toliko čestih u takvom slučaju.

Muskulatura na vratu često je poprište širenja maligne infiltracije. Ona se odvija ili na uobičajeni način duž limfnih interfibrilarnih pukotina, ili – što je mnogo rjeđe – maligne stanice direktno prodiru kroz sarkolemu, nastavljajući svoje razmnažanje unutar njena omota. Pri tome one nikada ne uništavaju jezgre, nego ih samo potiskuju u stranu, a i nabubre sarkolema kao i veliki dio protoplazme često ostaju još dugo sačuvani (FUJINAMI). COLMERS je u tim stanicama pronašao napadno veliku količinu glikogena kao znak osobito pojačanih metaboličkih procesa.

Upravo ovi česti nalazi maligne infiltracije u vezivnom i masnom tkivu i u muskulaturi vrata kod ekstralaringealnih i faringealnih karcinoma bili su jedan od glavnih razloga da smo indikaciju za blok-resekcije na vratu kod malignih tumora sve više proširivali i da je danas sve češće izvodimo. Iako je van svake sumnje da limfni put predstavlja najčešće područje metastaziranja i širenja malignih procesa, to nas ekstirpacije povećanih žlijezda na vratu i tzv. odstranjivanje primarnoga tumora »u zdravom«, iz razloga koje smo naprijed naveli, danas više nikako ne mogu zadovoljiti. Tako smo kod naših zahvata često nailazili na povećane žlijezde u kojima se nije moglo pronaći ni traga tumora, a njihovo je povećanje bilo posljedica upalnih procesa proizašlih iz sekundarno inficiranih tumora. S druge strane, nalazili smo karcinomatozne stanice oko takvih žlijezda ili i u posve sitnim, naoko nepromijenjenim žlijezdama, koje zbog toga ni u kojem slučaju nisu mogle kod palpacije pobuditi našu pažnju.

Za uspješno izvođenje velikih operativnih zahvata na vratu priprema bolesnika i pravilna anestezija od presudnoga su značenja. To nam najbolje dokazuje činjenica da nismo imali nijedan smrtni slučaj kod operacije na preko 300 slučajeva velikih resekcija na vratu. Tri su faktora od kojih prijeti najveća opasnost kod takvih zahvata. To su: refleksogena zona u području račvišta karotide, poodmakla dob i loša fizička kondicija najvećeg broja bolesnika, te gubitak krvi pri samom zahvatu. U refleksogenoj zoni u području karotide već smo govorili. U normalnim prilikama taj reflektorni mehanizam, čije djelovanje utiče ne samo na

propusnost krvnih žila nego i na rad srca, kod svakoga povišenja krvnoga tlaka u art. carotis communis proširuje krvne žile u organima u akciji, usporuje srčani rad, dok kod sniženja krvnoga tlaka u toj zoni izaziva pojačanje srčane frekvencije, opću vazokonstrikciju i ispražnivanje rezervoara krvi. Kod toga pritisak izazva na stijenku karotide u predjelu račvišta izaziva jednaki efekt kao i intravazalno podraživanje. S druge strane, povećana umjerena koncentracija ugljičnoga dioksida i H-iona u krvi produbljuje preko kemoreceptora iste regije respiraciju, dok smanjena njihova koncentracija preko istoga refleksnoga luka čini disanje površnijim i sporijim. Neposredna blizina i jednih i drugih receptora uzrokuje i usku povezanost obih ovih funkcija: disanja i optoka krvi. U patološkim prilikama tumori ili upalni infiltrati mogu pritiskom na ove receptore već sniženi krvni tlak još više sniziti, a slabija prokrvljenost sinusa karotikusa može zbog prenadraženosti kemoreceptora izazvati pojačane inhibitorne impulse na centar disanja i tako prouzročiti manju ili veću anoksiju centralnoga nervnoga sistema, koja vrlo brzo dovodi do ireparabilnih promjena na ganglijskim stanicama. Razumljivo je onda da i neznatni dalji podražaj tih refleksnih lukova samim kirurškim radom na karotidi, a pogotovo s prekidom njena krvnog optoka, mogu izazvati za život pogibeljne incidente. Nadašnje, više od polovine naših bolesnika prešlo je 50 godina života i samo jedan manji njihov dio pokazivao je uređan kardiovaskularni sistem, dok je preko 3% od njih imalo izrazite znakove dekompenzacije. Opće loše fizičko stanje uzrokovano česno otežanom ishranom, a još pojačano i općom kaheksijom, umanjuju kod tih bolesnika želju za životom, stvara se ravnodušnost prema vlastitom stanju, a često i izraziti otpor prema poduzimanju bilo kakvoga liječenja, kojega i tako smatraju bezizglednim. Zato je podizanje opće fizičke kondicije i suzbijanje kaheksije i psihičke ravnodušnosti jedan od važnih faktora preoperativnoga liječenja. Poprečna vrijednost hemoglobina kod tih bolesnika ne prelazi u prosjeku 70% normalnih vrijednosti, a nije rijetko da se spušta i ispod 50% normalnoga iznosa. Zato su male u kratkim razmacima aplicirane transfuzije pored ostalih sredstava važno pomoćno sredstvo za podizanje opće kondicije. Vrijednost hemoglobina od 80% smatramo minimumom za slobodno izvođenje operativnoga zahvata.

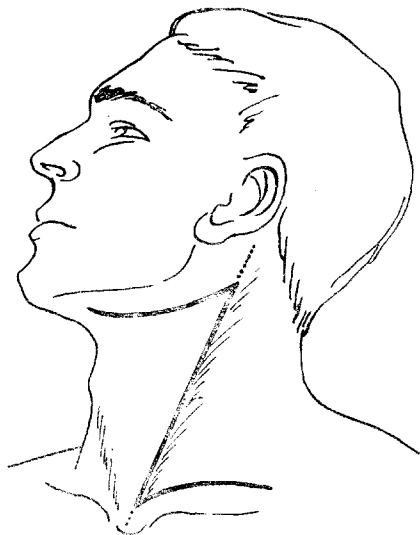
Radikalnu resekciju uvijek provodimo u intratrahealnoj anesteziji. Izvršena ispravno s pravilnom premedikacijom ovakva nam anestezija osigurava miran i siguran rad, te na taj način znatno skraćuje samo trajanje operativnoga zahvata. Nepoželjne reakcije refleksogenih zona suzbijamo upotrebom neuroplegika, koji nam jedini osiguravaju blokadu cijeloga vegetativnoga nervnoga sistema. U tu svrhu upotrebljavamo u premedikaciji mješavinu: hydergin, phenergan i petantiu, koja ne dovodi ni do tahikardije, a niti do znatnijega pada krvnoga tlaka. Upravo smo zbog toga posve odbacili upotrebu morfija, opijata, skofedala i barbiturata u velikim dozama. Restriringirali smo znatno i upotrebu atropina, toga klasičnoga vagolitika, jer samo velike doze od preko 2 mg isključuju

vagalne reflekse, dok uobičajene doze samo djeluju na smanjenje sekrecije. Transfuzije čiste krvi primjenjujemo odmah od samoga početka operativnoga zahvata. Brzinu reguliramo prema stepenu gubitka, ne dopuštajući da se javne bljedilo, znojenje i pad krvnoga tlaka. Na taj način održavamo stalno normalnu koncentraciju krvi i unaprijed sprečavamo svaku mogućnost pojave hemoragičnog šoka, kao posljedice anoksije centralnoga nervnoga sistema. Transfuzije ne dajemo u punoj mjeri samo kod hipertoničara da bismo izbjegli opasnost postoperativnih krvarenja. U danima iza operacije izgubljeni tekućinu nadoknađujemo davanjem infuzija s 5<sup>0</sup>/<sub>100</sub>-tuom otopinom glukoze uz dodatak nor-adrenalina. Nor-adrenalin ne izaziva tahikardiju kao adrenalin i, što je još važnije, povećava prokrvljenost koronarki. Osim toga, njegovo se djelovanje održava i nekoliko sati poslije aplikacije. Glukoza svojim smanjenim izlučivanjem natrija čuva sastav ekstracelularne i intracelularne tekućine, sprečava raspad bjelancevina i ketonskih kiselina te omogućuje da bubrezi što ekonomičnije izlučuju vodu i što više otpadnih produkata metabolizma. Naprotiv, natrijev klorid u fiziološkoj otopini retinira vodu, pa kod oslabljene cirkulacije podržava postauak plućnog edema. Relaksaciju potreban za intubaciju postizemo leptosukcinom i kemitalom, a anesteziju održavamo eterom, dušičnim oksidom i kisikom. Nakon završene narkoze obavezno vršimo temeljitu aspiraciju bronhijalnoga stabla. Slobodu dišnih putova kontroliramo i po nekoliko puta na dan za vrijeme postoperativnoga toka, jer sami bolesnici zbog bolova izbjegavaju da ekspektoriraju sakupljeni sekret iz ždrijela i traheobronhijalnoga stabla. Davanje analgetika, ali bez kodeina, olakšat će spontanu ekspiraciju.

Ukoliko kod operativnih zahvata dolazi u obzir i laringektomija, onda operaciju započinjemo traheotomijom, koju izvodimo u lokalnoj anesteziji. U traheju umećemo specijalno konstruiranu trahealnu kanilu, čija se unutarnja cijev može lako okretati u raznim pravcima, što znatno olakšava posao anestezičara (LAKIĆ). Na donji dio kanile montiramo manšetu s balončićem koji je ispunjen zrakom, posve zatvara lumen i tako sprečava svako slijevanje krvi i sekreta iz operativnoga polja u dubinu. Kada se na kanilu priključe cijevi aparata za anesteziju i bolesniku dađe da udiše kisik, počinje se s intravenoznim ustrečavanjem 500–1.000 mg kemitala s istovremenom primjenom općeg anestetika (eter ili dušični oksidul). Kod takvoga načina aplikacije količina upotrijebljenoga anestetika vrlo je malena, a uvod u opću anesteziju prolazi s vrlo kratkom ekscitacijom ili ona uopće izostaje (LAKIĆ).

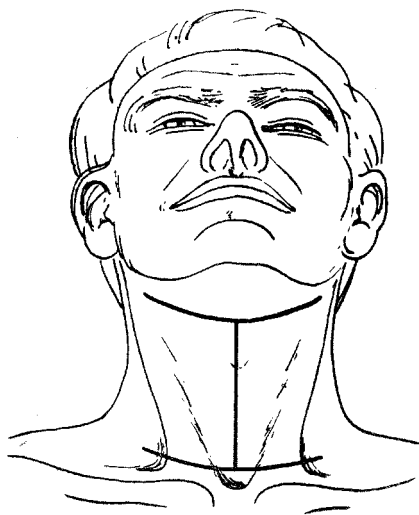
Kožni rez kod radikalne resekcije vršimo u obliku slova Z, a kad se priključuje i laringektomija u obliku dvostrukih vratnica. Kod malignih struma upotrebljavamo KOCHEROV REZ, koji u slučaju potrebe eksploracije supraklavikularne jame produžujemo dodatnim rezom prema dolje i lateralno. Prilaz u prednji mediјastinum možemo proširiti resekcijom manubriuma sternuma, bez nekih kasnijih posljedica. Na taj način možemo s lakoćom prodrijeti sve do bifurkacije. To dolazi u obzir naročito

kod velikih malignih struma koje su se spustile supsternalno i fiksirale uz arkus aorte, ili kod tumora kod kojih moramo zbog infiltracije lateralne stijenke resecirati veći dio traheje. Raskrivenu karotidu treba uvijek pokriti barem kožom, ako već to ne možemo učiniti mišićem ili fascijom. Jednom otvoreni farinks ili jednjak ne treba primarno zatvarati, nego je bolje odmah formirati faringostomu, odnosno ezofagostomu i kroz nju provesti prehrambenu cijev. Na taj način sprečavamo onečišćavanje rane slinom i ubrzavamo njeno zarašćivanje. Kod totalne panlaringektomije s obostranom radikalnom resekcijom i defektom donjega ždrijela i početnoga dijela jednjaka, gdje je poslije izvedene operacije

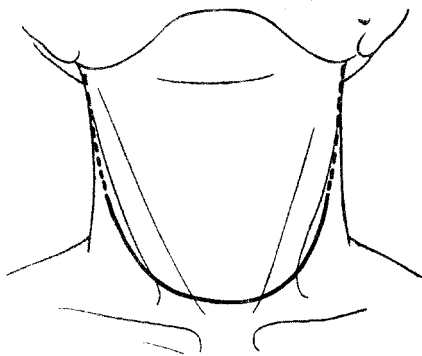


Slika 2.

u predjelu vrata preostala samo hrptenica i njena prevvertebralna muskulatura, preostalom kožom prekrivamo hrptenicu kako bi nam ta koža kod kasnije rekonstrukcije poslužila kao stražnja stijenka novoformiranoga ždrijela i početnoga dijela jednjaka. Plastičnu rekonstrukciju ždrijela i jednjaka vršimo kožnim tubulusima uzetim iz okolice. U slučaju da je koža u neposrednoj okolini rane nepodesna za takav zahvat zbog ranijega obasjavanja uzimamo je s leđa ili s trbuha, odakle formirani



*Skica 3.*



*Skica 4.*

tubulus postepeno prenosimo na vrat. Najveći problem predstavljaju peritrahéalne metastaze i recidivi ispod prevertebralne fascije, koji uvijek svršavaju loše. Zahvaćeni sternokleid treba resecirati visoko na samom mastoidu i sasvim duboko na klavikuli jer su upravo u tim bataljcima recidivi česti.

A rezultati? O njima je zaista teško dati precizne podatke. Prvo, zbog toga što smo u ovih 10 godina otkako te velike zahvate sistematski proizvodimo postepeno proširivali indikacije i dalje izgrađivali operativnu tehniku i sve više usavršavali pripremu bolesnika i anesteziju, pa stoga operirani materijal ne predstavlja podesnu masu za pravilnu statističku obradu. A drugo, što svaki statistički prikaz ovakve vrste implicira u sebi i niz nedostataka, koji ga čine tek relativno pouzdanim i upotrebljivim. Ako podemo od jedinoga ispravnoga stajališta da je maligni tumor bolest čitavoga organizma, a sama neoplazma tek lokalna manifestacija toga oboljenja u njegovu uznapređovalom stadiju, onda nam svaki statistički prikaz mora ostati nepouzdan i nepotpun. U njemu uopće ne može doći do izražaja dinamični tok bioloških odnosa karcinomske bolesti i napadnutoga organizma i otpor bolesnika prema malignom procesu u njegovoj predtumorskoj i tumorskoj fazi. Mi smo još veoma daleko od toga da sagledamo sve patofiziološke momente tih kompliciranih odnosa, i upravo u tome i leži uzrok ovim gdjekada toliko različitim rezultatima naših terapeutskih zahvata kod tumora inače jednake građe, lokalizacije i proširenosti, a kod bolesnika iste dobi i jednake kondicije. K tomu pridolaze još i naša individualna shvaćanja u procjeni pojedinih lokalizacija i proširenosti patološkoga procesa, pa i u interpretaciji histoloških nalaza, koji su neminovno odraz individualnoga gledanja svakog pojedinog autora. Sve to čini svaku našu statističku obradbu veoma nesigurnom i nepreciznom. Ako pak uzmemo da su naši bolesnici svi odreda pripadali u grupu tzv. "inkurabilnih slučajeva", koji bi prema našem dotadašnjem iskustvu bez naše operativne terapije umrli najdalje u toku jedne godine od dana kada su se nama prvi puta javili na pregled, onda nam ne samo onih nekoliko koji su preživjeli petogodišnji period opravdava naša nastojanja nego i svi oni kojima smo uspjeli produžiti život poslije operacije dulje od godinu dana, a tih je bilo preko 30%.

KRAJINA i SUBOTIĆ su analizirali naš materijal iz posljednjih 10 godina i pokušali pronaći izvjesnu zakonitost u širenju primarnih tumora određene lokalizacije u predjelu vrata. Rezultati su izneseni na priloženoj tabeli, za 5-godišnji, odnosno 10-godišnji period našega rada. Premda nam ti podaci zbog još uvijek prekratkoga vremenskoga razdoblja i neujednačene terapije što smo je primjenjivali u tom vremenskom periodu ne mogu pružiti precizne podatke, oni generalno ipak u potpunosti opravdavaju naša nastojanja. Sve veći priliv ovih bolesnika na našu Kliniku, veća ujednačenost našega rada i savršenija dijagnostika omogućit će ubuduće još pouzdanije i preciznije statističke podatke. Kod toga, naravno, ne smijemo smetnuti s uma da je i vremenski razmak od 5 go-

Malignomi vrata

Lokalizacija primarnog tumora	Od 1952. do 1957. nakon 5 godina			Od 1957. do 1962.		Svega	
	živi	mrtvi	nepoznato	živi	mrtvi	živi	mrtvi
Ca larinksa s jednostranim metastazama na vratu	1	8	—	8	17	12	25
Ca larinksa s obostranim metastazama na vratu	2	3	—	7	4	9	7
Ca hipofarinksa	2	14	10	7	7	9	21
Ca mezofarinksa	3	1	7	5	5	8	6
Ca epifarinksa	2	5	7	9	10	11	15
Ca jezika	1	7	—	1	6	2	13
Primarni malignomi vrata	1	2	1	3	10	4	12
Struma maligna	—	1	2	4	2	4	3
Metastaze tumora drugih lokalizacija	2	8	2	5	13	7	21

dina za prosuđivanje naših uspjeha jedan posve samovoljno uzet vremenski period, budući da se sve više množe poznati slučajevi koji su i nakon toga perioda umrli od svojega prvotnoga karcinoma.

A kakav je naš stav prema zračenju? On je naravno u mnogome ovisan ne samo o našem ličnom gledanju na djelovanje ionizantnih zraka nego i o tehničkim mogućnostima kojima raspoložemo na našim radiološkim institutima. Ali je jedno ipak van sumnje: da su vratni malignomi veoma otporni na djelovanje svih vrsta zračenja. U tom se danas slaže velika većina svih autora. Ja nisam u svojoj dugoj praksi vidio nikada od zra-

čenja metastaza na vratu bilo kakav uspjeh. Ta činjenica već sama po sebi dovoljno opravdava prednost operativne terapije pred svakim zračenjem. Ina, međutim, još razloga zbog kojih smo napustili svaku ionizantnu terapiju kod malignoma vrata. To je u prvom redu spoznaja da već sama manifestna pojava tumora ukazuje na činjenicu da je poremećena ravnoteža između stvaranja patoloških mitozu i antikanceroznih supstancija u napadnutom organizmu. Budući da u stvaranju i transportu upravo ovih antikanceroznih supstancija limfatični i retikuloendotelijalni aparat igraju presudnu ulogu, onda postaje razumljivo da čuvanje njihove funkcije treba da bude jedan od osnova našega terapijskoga djelovanja. A svako profilaktično zračenje, pogotovo pak ono s telekiri-terapijom, u prvom redu oštećuje upravo funkciju baš tih aparata, a da kraj toga ne sprečava njihovu prohodnost, kako je to lijepo dokazao KLEY sa suradnicima. Na taj način ne samo da se ne suzbija diseminacija karcinomatoznih stanica nego se, nasuprot, još i otvara nesmetani put za dalje njihovo širenje.

Postoje, međutim, još dva razloga koji dovode u pitanje opravdanost zračenja kod tumora na vratu. To su odnos laringealnoga skeleta i velikih žila na vratu prema ionizantnim zrakama i ponašanje stijenke karotide poslije zračenja. Poznato je da laringealni skelet prilično dugo odolijeva širenju karcinomatoznih stanica, da je potrebno dosta vremena da one prodru i u samu hrskavicu. Sasvim je to drugačije kod zračenoga larinksa. Tada se pojavljuje upalna reakcija čitavoga skeleta. Grkljan je u cjelosti zadebljan. Stvara se poznata klinička slika perihondritisa larinksa. Upalna reakcija najprije zahvaća samo perihondrij, a kasnije prodire i u samu hrskavicu. Nastupa hondroliza, koja otvara širok put invaziji tumoroznih stanica. Nešto je lakše prodiranje malignih stanica u epiglotis, gdje nalazimo gdjekada njihove dobro ograničene nakupine, koje mogu neko vrijeme ostajati latentne. Žarišta karcinoma ostaju živa i nakon intenzivne radio-terapije. Tumor se i dalje širi u teško oštećenom i nekrotičnom grkljalu, pa i nakon provedene izdašne telekiri-terapije. U rijetkim slučajevima može da dođe čak i do prodora tumora na površinu vrata. To se obično događa u samoj medijalnoj liniji na hvatištu obih štitnih hrkavica. Još je gora situacija na karotidi kako smo to već naglasili u ovom referatu. Zbog propadanja elastičnih elemenata nestaje oštre granice između adventicije i tumora, i tumori slobodno prodiru u stijenku žile, koja je tako lišena svoje najglavnije zaštite. Ali i teško oštećenje stijenke i bez infiltracije samoga malignoga procesa nosi u sebi veliku opasnost od moguće rupture, koja neminovno slijedi uvijek kad je karotida morala biti kod operativnoga zahvata izluštena iz okolnoga tkiva.

Sve su to razlozi koji su nas natjerali da smo posvema napustili zračenje takvih tumora i prije i poslije operativnog zahvata, a napose smo odustali od svakoga tzv. profilaktičnoga zračenja, koje po našem mišljenju samo još više komplicira ionako tešku situaciju.

Na kraju još nekoliko riječi o našem stavu prema izvođenju profilaktičke radikalne resekcije ili profilaktičnoga odstranjivanja limfnih čvorova na vratu kod primarnih karcinoma grkljana i ždrijela, odnosno jezika i donje usne. Takva profilaktička resekcija trebala bi, prema mišljenju njezinih propagatora, da osigura odstranjenje »latentnih« metastaza, dakle svih onih zahvaćenih limfnih čvorova koji u sebi već sadržavaju klice karcinoma, ali kod kojih još nije došlo do njihova povećavanja i tako do klinički vidljivih simptoma. Pokojni PIETRANTONI i BOCCA bili su prvi koji su još prije punih 10 godina na osnovu svojih veoma dobro fundiranih statističkih podataka uvjerljivo dokazivali opravdanost ovoga zahvata. Prema njihovim podacima povećavao se broj izlječenja nakon tako izvršene profilaktične resekcije za petogodišnji period tada od 25% do punih 64%, pa i više. Prema posljednjim iskustvima (PIETRANTONI, AGAZZI) taj se procenat popeo još više, pa je kraj 42% kod manifestnih metastaza uz sistematski provedene profilaktičke zahvate dosegao čak i 71% petogodišnjih izlječenja. Iako nas ti visoki procenti, pogotovu kad poznajemo autore, sve obavezuju, to se ipak s patofiziološkim obrazloženjem principijelnoga provođenja ovakve profilaktičke resekcije žljezda na vratu, pogotovu kod karcinoma larinksa, ne bih mogao složiti. Karcinom larinksa nema, naimе, jednaku mogućnost za širenje kao karcinomi nekih drugih šupljih organa. Tome je razlog ne samo specifična limfna mreža grkljana nego još mnogo više i hrskavični skelet, koji znatno ograničuje mogućnost komunikacije s okolnim dijelovima vrata. Zato se i vratne metastaze kod karcinoma larinksa pojavljuju tek u oko 30% slučajeva. Kod toga ni veličina, ni lokalizacija, a ni karakter primarnoga tumora ne igraju neku presudnu ulogu. Štaviše, mi smo mogli promatrati i ekscesivno velike tumore larinksa koji nisu nikada doveli do metastaza na vratu, a isto tako nismo mogli utvrditi neki određeni omjer između primarne lokalizacije i pojave metastaza. Pa čak ni histološka analiza nije nam mogla pružiti nikakav podatak za odnos diferencijacije tumora i postanka vratnih metastaza. Diferencirani tumori stvarali su u gotovo posve jednakom postotku metastaze kao i oni još histološki nediferencirani. Mi se u našoj praksi često susrećemo s karcinomom larinksa starim sigurno najmanje 6 mjeseci ili čak i više, a da ipak kod njega još nije došlo ni do regionalnih, a niti do udaljenih metastaza. Posve je sigurno da je za to vrijeme već moralo doći do prijelaza nekih malignih stanica u limfni i krvni optok, kako je to HERMANN u svojim istraživanjima posve sigurno dokazao. Znači da tu djeluju neke otporne snage koje sprečavaju širenje tumora. Tek kad one popuste, stvaraju se povoljni uvjeti za postanak metastaza i dalje širenje tumora. Mi smo isto tako više puta mogli promatrati slučajeve kod kojih su se i nakon izvršene radikalne resekcije limfnih čvorova nakon nekog vremena javile metastaze u okolnom masnom tkivu, u muskulaturi ili čak i supkutano. Iz toga moramo zaključiti da pojava metastaza na vratu ne ovisi pretežno o anatomskoj lokalizaciji tumora i njegovoj morfološkoj diferenciranosti, nego u prvom redu o reaktivnim snagama organizma.

**Metastaze na vratu** ne označavaju samo anatomske širenje karcinoma u prve tributarne žlijezde vrata nego, prije svega, opadanje ravnoteže u borbi čitavoga organizma protiv karcinomske bolesti. Jednako tako i svaka povećana žlijezda kod karcinoma larinksa ne znači uvijek i metastazu, budući da smo često nalazili takve žlijezde bez malignih stanica, čije je povećanje bilo izraz pojačane borbe organizma upravo protiv širenja i razvitka nastalog karcinoma. Promatrajući tako na velikom broju slučajeva ove patofiziološke mehanizme pokrenute u obranu od karcinomske bolesti, moramo pretpostaviti da profilaktična resekcija limfnih čvorova na vratu, koja u normalnim uvjetima i kod nepromijenjenih žlijezda predstavlja i tehnički jedan veoma složen zadatak, kao i prekidanje limfnih putova, mora oslabiti borbu protiv karcinoma, sprečavajući dovod antikanceroznih prirodnih sredstava u neposrednu okolicu primarnoga tumora. Zato se nama čini da je mnogo bolje i biološki opravdanije borbu protiv takvih pojedinačnih »latentnih« karcinomskih stanica provoditi općim podizanjem obrambenih snaga organizma, upotrebom kemoterapeutskih sredstava i lokalnim zračenjem nego mutilacijom vrata i stvaranjem brazgotina, koje onemogućuju, ili barem znatno oslabljuju, prirodnu borbu organizma protiv karcinomske bolesti.

Zaključujući ovaj naš prikaz, potrebno je da još jednom naglasimo da se ne možemo kod operacije malignoma ili njihovih metastaza na vratu danas više zadovoljiti tzv. »ekscizijom u zdravom« i ekscirpacijom tributarne suspektne limfne žlijezde, jer nam takav zahvat ne daje nikakve garancije za radikalnost izvedene operacije. Iz razloga naprijed navedenih samo blok-resekcija s odstranjivanjem i krvnih žila i mišića i masnoga tkiva pruža nam vjerojatnost zaista radikalnoga zahvata. Kod preko 300 naših slučajeva, što smo ih tako operirali u posljednjih 10 godina, nismo doživjeli nijednu smrt zbog operativnog zahvata, koji smo u pravilu provodili u intratrahealnoj anesteziji. Operaciju smo vršili u principu zajedno s primarnim tumorom, a samo izuzetno u dva ili više akata. Nismo se služili prije operacije obasjavanjem, jer smo stekli uvjerenje da djelovanje rendgenskih zraka na žljezdane metastaze na vratu ne daje nikakve nade za uspjeh. Polazeći sa stajališta da maligna degeneracija stanica povlači za sobom promjene u čitavom organizmu, mi se obilno koristimo svim sredstvima koja mogu pomoći da podignemo otporne snage organizma i da dotičnoga bolesnika dovedemo u što bolju fizičku kondiciju. Mi smo svjesni da kirurški nož ne predstavlja nikakvo biološki fundirano sredstvo za liječenje od karcinomske bolesti. Prava terapija karcinoma, bazirana na patofiziološkim elementima, leži u području celularne patologije i biokemije. Ipak se mi još za sada služimo kirurškom terapijom jer nam ona u sadanjim uvjetima pruža u našem području najviše izgleda za uspjeh. Ipak ćemo maksimalne uspjehe postići tek onda kad nam uspije da izvjesnom stabilnom koncentracijom citostatičkih sredstava spriječimo svako dalje bujanje preostalih malignih stanica razasutih u tijelu nakon izvršenoga radikalnoga zahvata. Tek onda ćemo moći reći da smo u suzbijanju malignih tumora vrata zaista postigli vidan napredak.

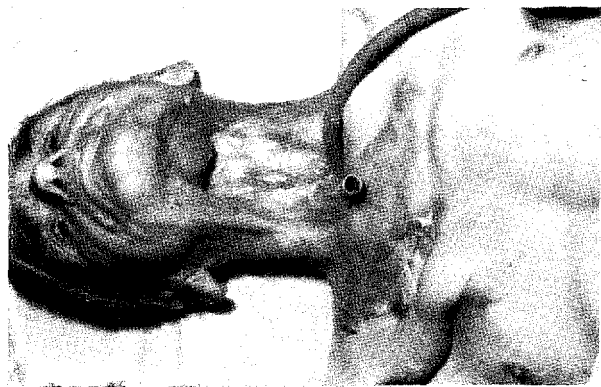
## L I T E R A T U R A

1. *Askanazy, M.*: Zbl. alg. Path. path. Anat. 386 (1912)
2. *Battaglia, F.*: Tumori 13 : 131 (1927).
3. *Beck, J.*: Hals-, Nasen- u. Ohrenarzt 28 : 9 (1937).
4. *Berkeley, C., Eden & Lockyer*: New System of Gynecology, London 1957, Vol. 2.
5. *Boeca E.*: Arch. ital. Otol. 64 Suppl. 14. 331 (1953).
6. *Bruda, B. E. & Pfeiffer, H.*: Zt. f. d. exper. Med. 68 : 116 & 554 (1929).
7. *Brunswick A.*: Surg. Gynec. Obstet. 76 : 390 (1943).
8. *Caresten A., Foekow B. & Hamberger C. A.*: Acta ORL 51 : 73 (1960).
9. *Crile, G.*: J. Am. med. as. 47 : 126 (1906).
10. *Da Fano, C.*: Zt. f. Immunitätsföschg. 5 : 1 (1920).
11. *Domagh, S.*: Deutsche Mediz. Wöchr. 81 : 801 (1956).
12. *Freund E. & Komincer S.*: Biochem. Zt. 96 : 312 (1920).
13. *Goldmann, E.*: Brit. Clin. Chirurg. 18 : 595 (1897).  
*Goldmann, E.*: Lancet 1 : 23 (1906).  
*Goldmann, E.*: Proc. R. Soc. Med. 1 Surg. Sec. 1 (1907).
14. *Gušić, B.*: Acta ORL 51 : 207 (1960).  
*Gušić, B.*: Vojno-sanitetski pregled 460 (1954).  
*Gušić, B.*: Acta ORL Belgica 12 : 451 (1953).  
*Gušić, B.*: Rakovina chornich cest dychacich - Praha 130 (1959)  
*Gušić, B. & Krajina Z.*: J. franc. ORL 10 : 7 (1961).  
*Gušić, B. & Krajina Z.*: J. franc. ORL 10 : 7 (1961).
15. *Gušić, B. & Krajina, Z.*: Mschr. f. Ohrenheilk. 97 (1963).
16. *Gušić, B. & Konić-Carnelutti, V.*: Mschr. f. Ohrenheilk. 97 (1963).
17. *Hamberger, C. A., Carsten, C. & Folkow, R.*: Cancer 10 : 938 (1957).
18. *Heilinger, F.*: Virchows Arch. 164 : 199 (1901).
19. *Hermann, A.*: Arch. ONK-Heilk. 178 : 263 (1961).  
*Hermann, A.*: Mschr. Ohrenheilk. 96 : 181 (1962).  
*Hermann, A.*: J. of Laryng. e. Otol. 77 : 381 (1963).
20. *Hutchinson, J.*: Trans. Path. Soc. London 26 : 98 (1875).
21. *Ivy, A. C., Pich, J. F. & Phillips, W. F. P.*: Observations on Krebiozen in the Management of Cancer, Chicago (1956).
22. *Iwasaki, T.*: J. Path. Bact. 20 : 85 (1915).
23. *Keppis, M.*: Münch. Med. Wöchr. 54 : 831 (1907).
24. *Kley W., Bouse G. & Dhom G.*: Arch. Ohr-, Nas. u. Kehlkopf. Hkld. 178 : 342 (1961).
25. *Konjetzny, G. E.*: Münch. Med. Wöchr. 65 : 292 (1918).
26. *Krajina, Z.*: Chir. maxillo-facialis et plastica 1 : 134 (1957).  
*Krajina, Z.*: Acta Fac. Med. Zagrebensis 3 : 245 (1957).  
*Krajina, Z. & Subotić, R.*: Practica ORL 22 : 404 (1960).
27. *Krajina, Z.*: Acta Fac. Med. Zagrebensis 10 : 197 (1962).
28. *Lakić, J.*: Acta Fac. Med. Zagrebensis 7 : 41 (1959).  
*Lakić, J.*: Acta Fac. Med. Zagrebensis 9 : 183 (1961).
29. *Lehmann, F. L.*: Experientia 3 : 223 (1947).
30. *Mandley, W. S.*: Cancer of the Breast, London 1922.
31. *Marinelli, I. D. & Goldschmidt, B.*: Radiology 39 : 454 (1942).
32. *Meijling, H. A.*: Bau u. Innervation von Glomus Caroticum und Sinus Caroticus, Utrecht 1938.
33. *Meilbrunn*: Science 114 : 685 (1951).

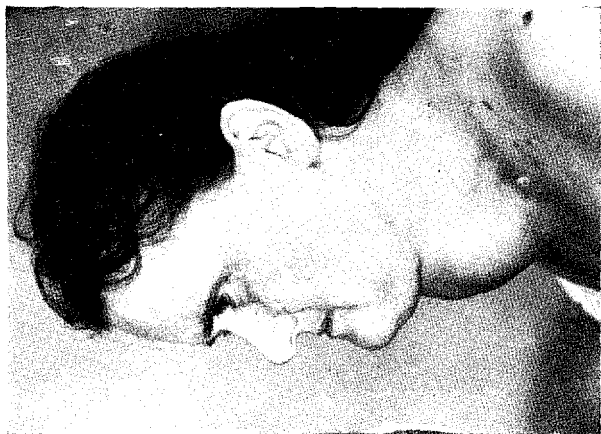
34. Meier, R. & Allgöwer, M.: *Experientia* 1 : 57 (1945).
35. Murphy, J. B.: *J. Exp. Med.* 17 : 482 (1953).
36. Ogo, M.: *Acta anat. jap.* 6 (1933).
37. Pietrantonì, L.: *Arch. ital. otol. Suppl.* 14 : 1.
38. Pietrantonì, L.: *Arch. ital. otol.* 64 : 1 (1953).  
*Pietrantonì, L.: Rev. Laryng.* 79 : 633 Bordeaux (1958).  
*Pietrantonì, L.: Ann. Otolaryng.* 76 : 420, Paris (1959).  
*Pietrantonì, L.: J. franc. otolaryng.* 7 : 907 (1958).  
*Pietrantonì, L. & Agazzi, C.: Fortschr. HNO* 9 : 275 (1961).  
*Pietrantonì, L. & Agazzi C.: Laryngoscope* 72 : 1511 (1962).
39. Piquet, J. & Piquet J. J.: *Ann. Oto-Laryng.* 76 : 700 (1959).
40. Podvinec, S.: *Acta ORL* 46 : 334 (1956).
41. Schilling, V.: *Z. ges. inn. Med.* 5 : 506 (1950).
42. Schmidt, C. G.: *Klin. Wschr.* 1955 : 409.
43. Scheild, A. M.: *Lancet*, 1 : 22 (1899).
44. Steinmann, B., Illig R. & Henzi H.: *Schweiz. Med. Wochenschrift* 85 : 35 (1955).
45. Sträuli, P.: *Oncologia* 15 : 123. Basel (1962).
46. Tadenuma, K.: *Z. Krebsforsch.* 20 : 394 (1923).
47. Warburg, O.: *Pflügers Arch.* 154 : 599 (1913).  
*Warburg, O.: Mitt. d. Max-Planck-Ges.* 1955-166.
48. Willis, R. A.: *The Spread of Tumors in the Human Body*, London 1952.
49. Zeidmann, I. & Buss, J. M.: *Cancer Res.* 14 : 403 (1954).

*Iz klinike za bolesti uha, nosa i grla Medicinskog  
 fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Predstojnik: aka-  
 demik prof. dr Branimir Čušić.*

*Primljeno na sjednici Odjela za  
 medicinske nauke 13. XI 1963.*



Sl. 1. Radikalna resekcija na desnoj strani vrata s sudi-  
vom faringostomom, ezofagostomom s prehranjenom cijevi  
i tracheostomom s kaniplom. Pripremljen rezanj za rskov-  
struktiju hipofarinksa i vratnoga jednjaka



Sl. 2. Strano maligna povrtin adenoideuma.



Sl. 3. Primarni egeofitni i egolelecirani karcinom vrata.



Sl. 4. Egeolelecirana submandibularna metastaza zalifrebnog karcinoma donje usnice.



Sl. 7. Maligno degenerirani tumor parotidne žljezde.



Sl. 6. Regdis na gornjem lateralju atrofičkimostotidusa sa-  
kao takkalar prokeje na vratu.



Sl. 7b. Bolenski sa slike 7a godinu dana nakon izvršene reoperacije.



Sl. 7a. Brozova a. Iznajm. karikatura stvorena u skladu sa slikom izvršene reoperacije na vidu zbog karcinoma.

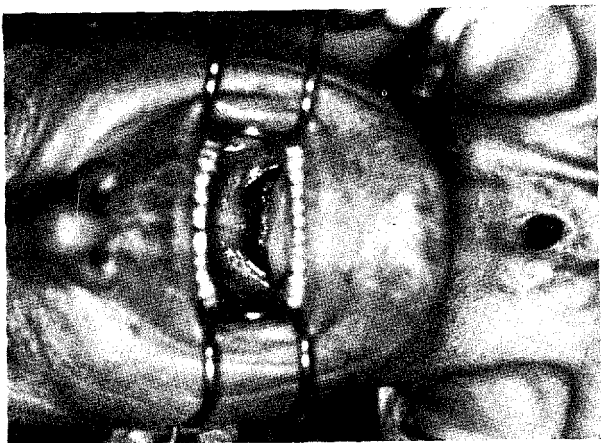


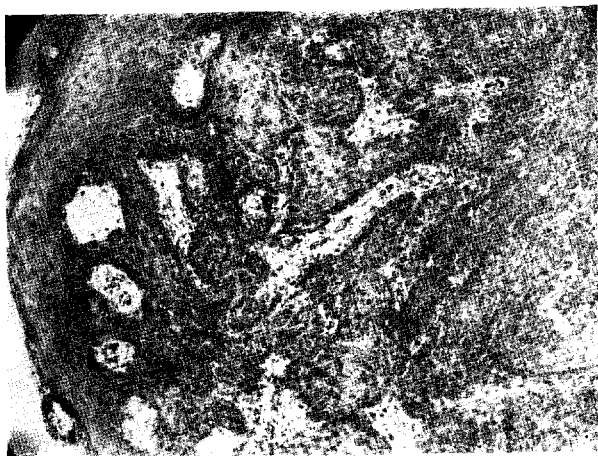
Sl. 24. Za limfomangiom lijeve ruke i vrata.



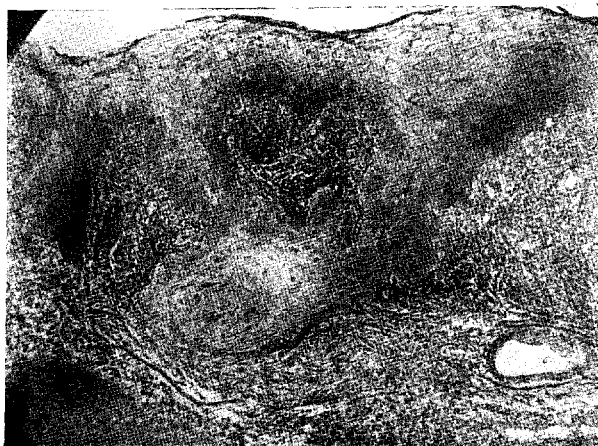
Sl. 25. Za 1-tu parietalnu nakou omentite.







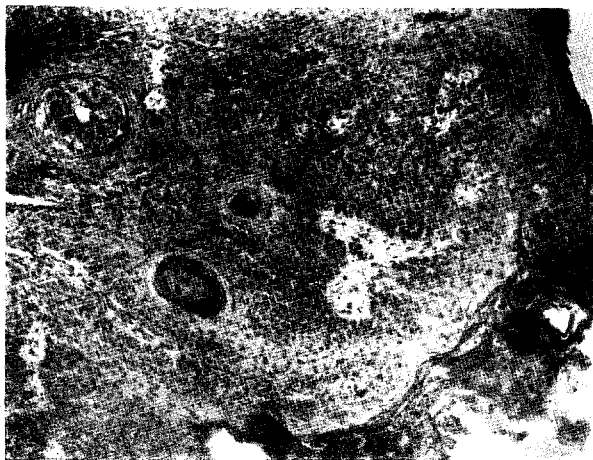
Sl. 16 Histološka slika karcinoma grčljana kod holosnaka sl. 16.



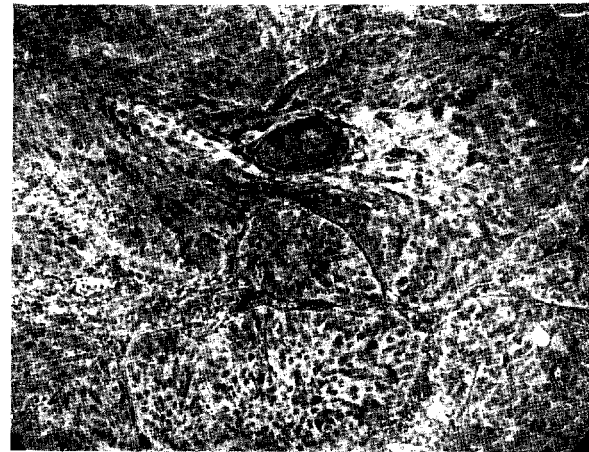
Sl. 17 Histološka slika karcinoma mekog nepca kod holosnaka sl. 17.



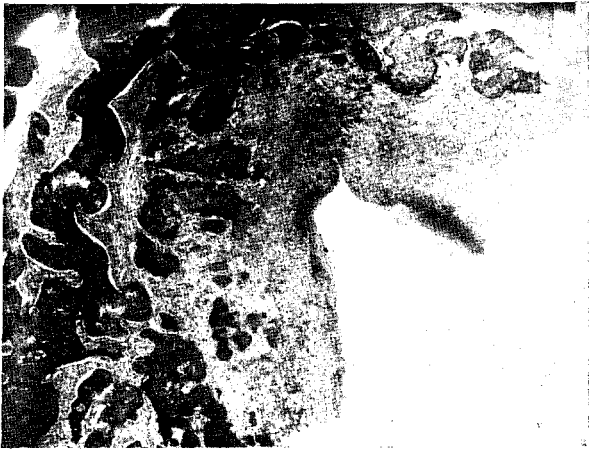
Sl. 12a. Karcinom donje usne kod bolesnika kod kojega je prije 6 godina izvršena laringektomija zbog karcinoma vrata.



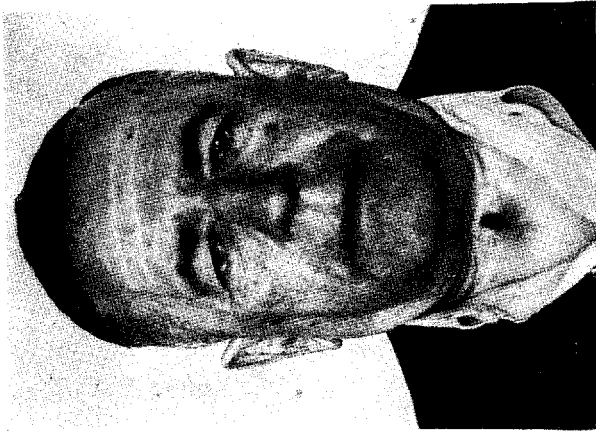
Sl. 12b. Histološka slika karcinoma gkljana kod bolesnika al. 12a.



Sl. 12: Histološka slika karcinoma donje nosne kod bolesnika sl. 12a.



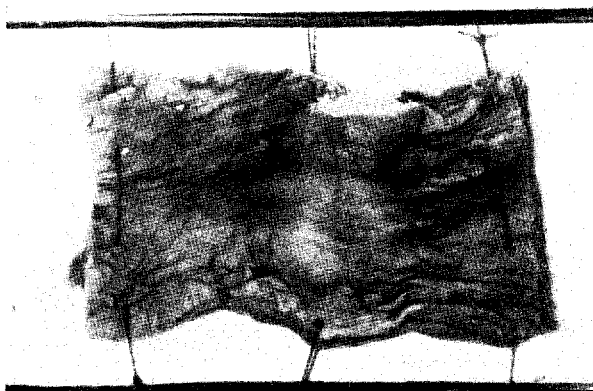
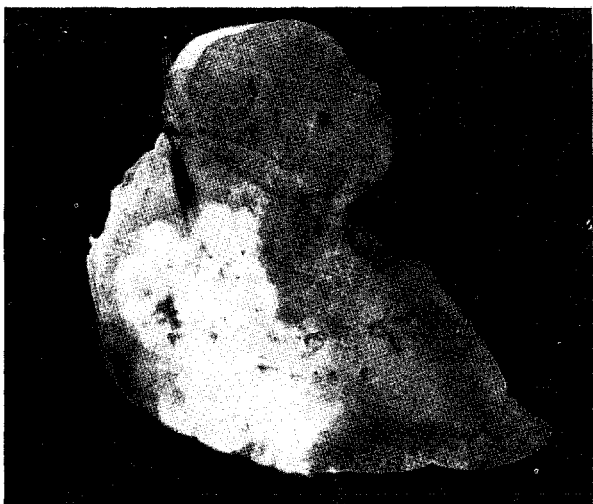
Sl. 13: Prolifracije karcinoma kroz stijenku limfne vene.



Sl. 11. 19 godina poslije laringektomije zbog karcinoma, smrt  
uslijed metastaza istovrsnog tumora



Sl. 12. Na lumbalnoj kralježnici



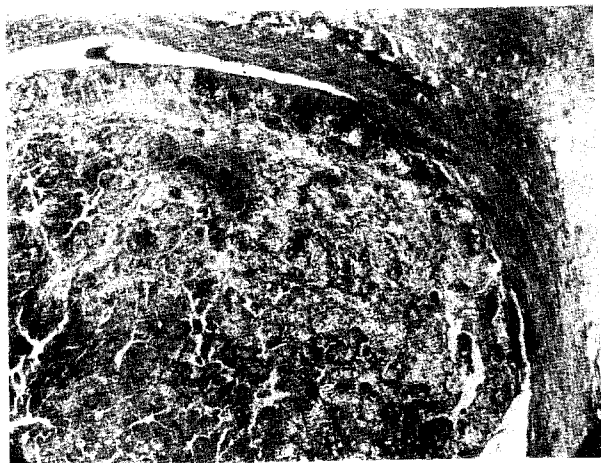
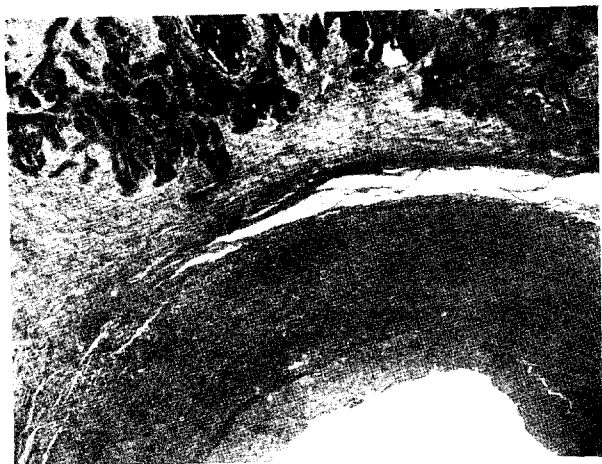
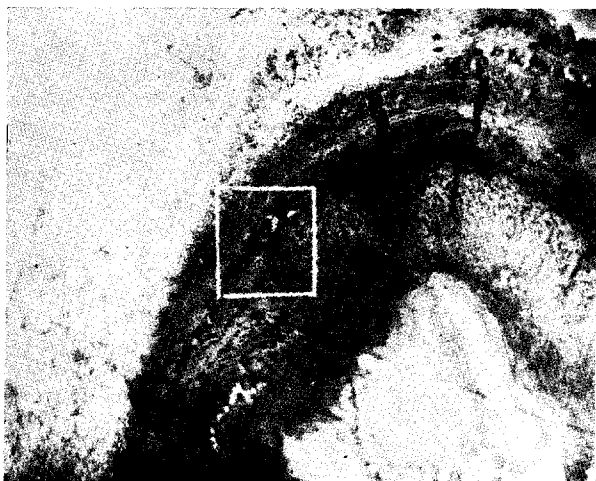
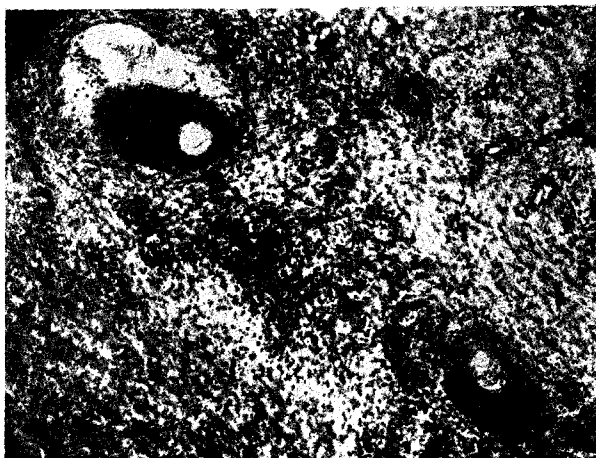
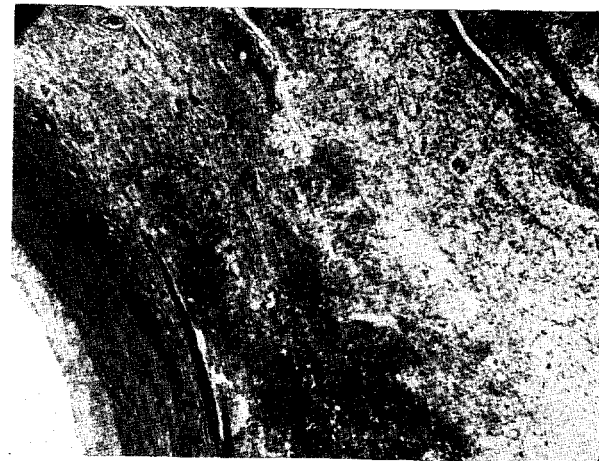
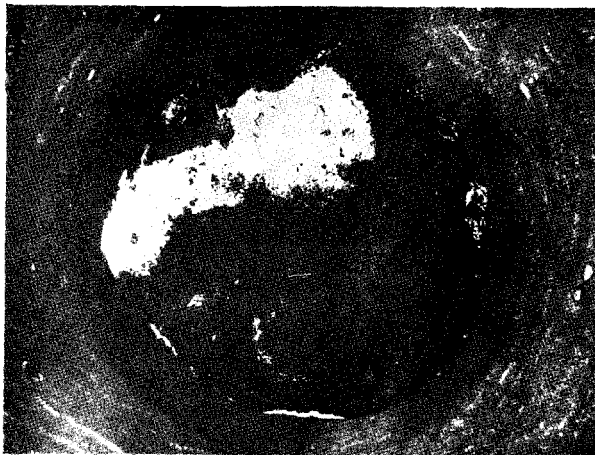


Figure 1. Cross-section of a root or stem showing vascular bundles and cortical layers.

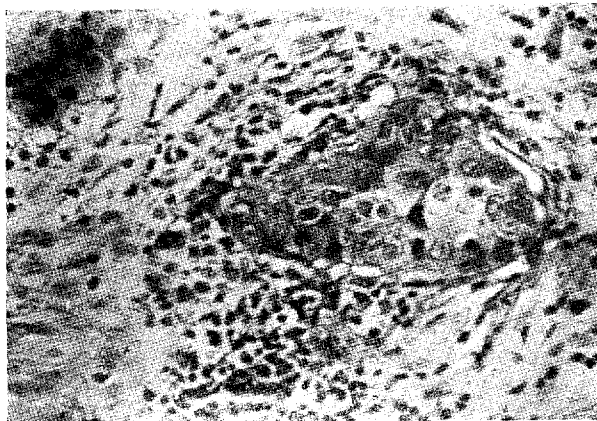




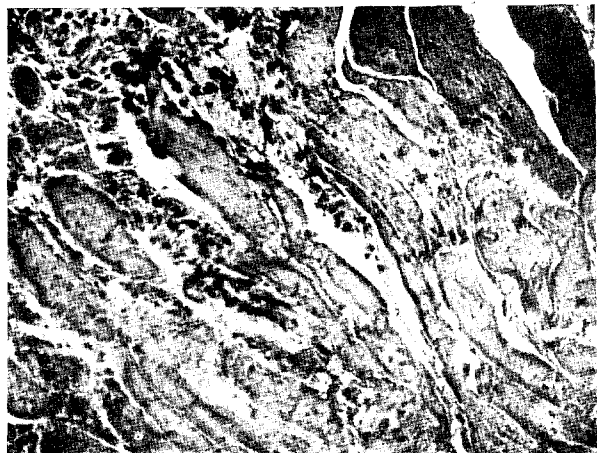
Sl. 16. Upala stijeneke karotide - poslije zatevaja.



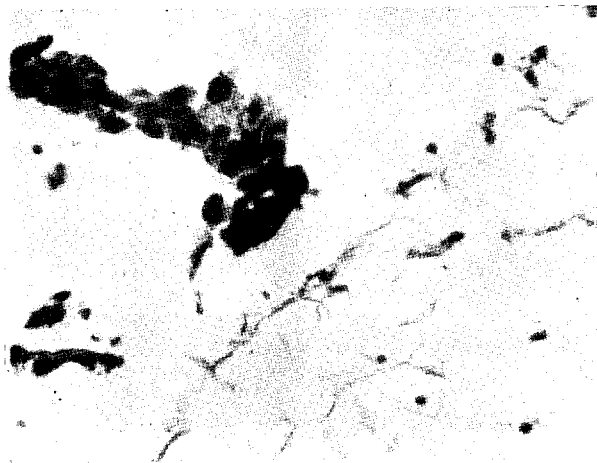
Sl. 19. Tromboza karotide koja je bila aklopljena u imortu.

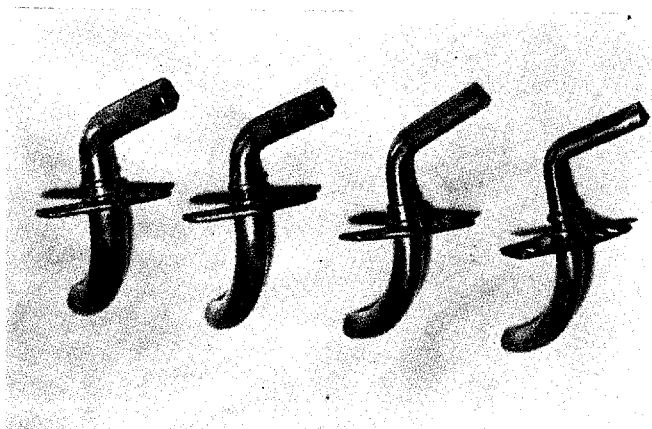


Sl. 21. Žarište karcinoma u ožilju na vratu.

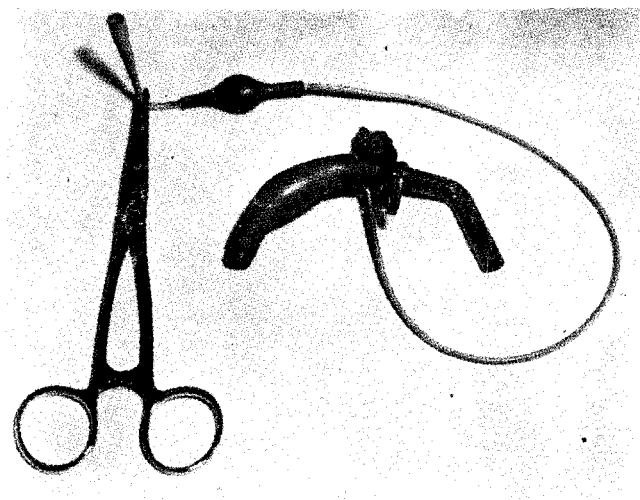


Sl. 20. Široko karcinoma u nodularni vrata.





Sl. 24. Trachealne kaniile s nastavkom za intratrachealnu narokozu po Lakiću.



Sl. 25. Lakićeva kaniila armirana gumevim balonom za onemogućavanje aspiracije sline.



Sl. 26. Stanje poslije obostrane radikalne resekcije na vratu. farinoglotaroglotonije i resekcije tracheje do višine bifurkacije žnog karotidnog.



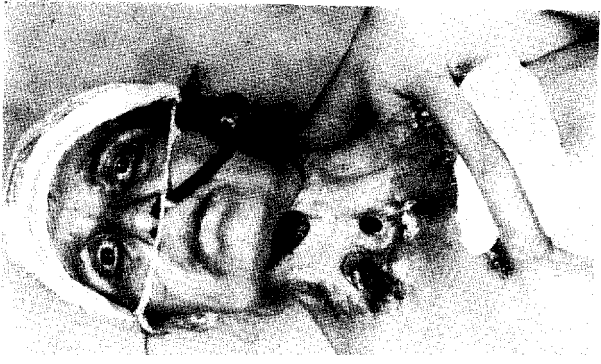
Sl. 27. Stanje poslije obostrane radikalne resekcije na vratu. histaroglotaroglotonije i resekcije tracheje do višine bifurkacije. tracheostoma i, erofagostoma. Ostratik, kuže upo-

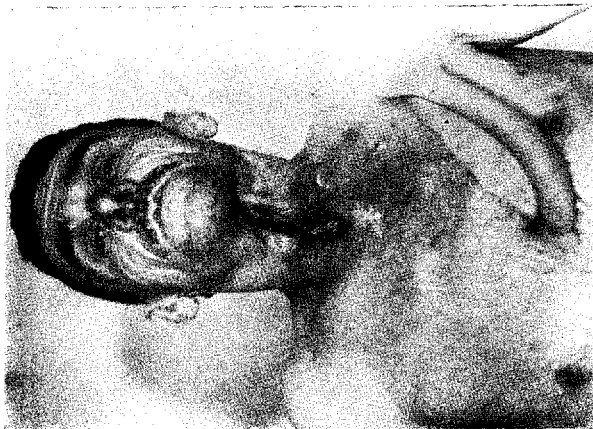


Sl. 39. Stupnje pedije obustrana radikalna resekcije na vratu, jedinstvene ligature vane i faringostomije zbog karcinoma. Vidi se: faringostoma, vrafagostoma sa cijevi za prehranu i tracheostoma s trachealnom kaniplom. Kožom vrata prekriven je defekt sluznice u prevertebralnoj regiji. Osa će koža kod vertikalne konstrukcije ždrijela i vratnoga dijela jednjaka činiti stražnju stijenku novostvorene faringozofagusa.



Sl. 39. Metastaze iz starijeg melanocinoma nakon radikalne resekcije na vratu i faringostomije i vrafagostome prije 3 godine zbog karcinoma gljivjane.





Sl. 14. Faringolaringektomija i radikalna resekcija na vratu  
lijevce zbog karcinoma. Prvi akt plastike: torakalni tubulu.

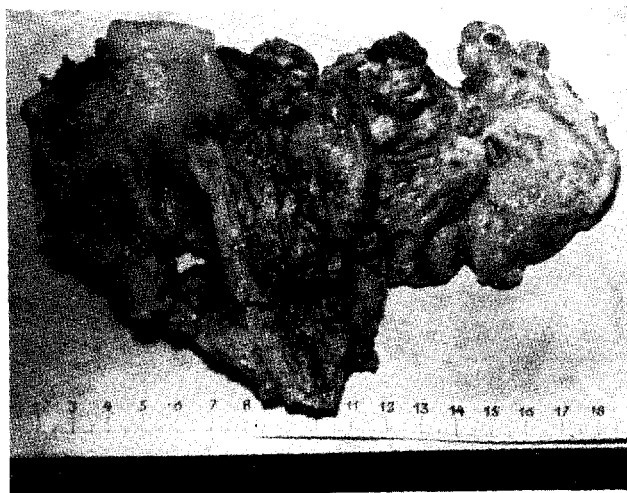


Sl. 15b. Drugi akt plastike kod bolesnika sl. 13a. Tubulus pre-  
hacen u abdominalnu reziju.





Sl. 33. Širenje karcinoma u štitnu žlezdavicu.



Sl. 34. Operativni preparat grljana s karcinomom i obostranim metastazama na vratu nakon dnevne tele-Curie terapije započete dok je još tumor bio ograničen unutar larinksa.

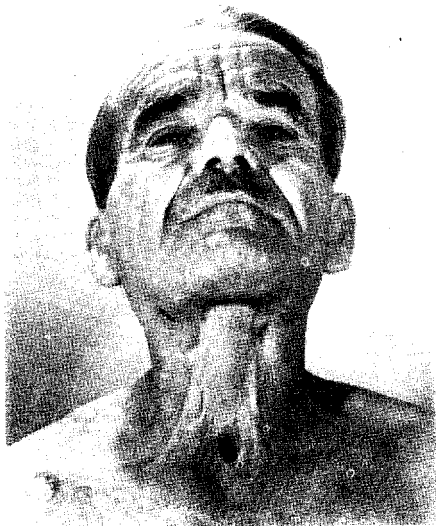




Sl. 27. Stanje poslije radikalne resekcije na vratu zbog karcinoma. Vid. se lok. 671) Stara karotidna pokrivenost kožom.



Sl. 28. Stanje poslije zatvorne plastike usnos faringolaringoprotezije i obimne radikalne resekcije na vratu zbog karcinoma. Oborotna resekcija jugularne vene i jednodržana karotidna vrgosa.



Sl. 39. Stupnj počinu završene plastike nakon faringolaringektomije  
i radikalne resekcije na vratu desno.



