

PREDICTORS OF THYROID GLAND INVASION IN ADVANCED LARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

PREDIKTORI INVAZIJE ŠTITASTE ŽLEZDE KOD UZNAPREDOVALOG SKVAMOCELULARNOG KARCINOMA LARINKSA

Nemanja Radivojević^{1,2}, Nenad Arsović^{1,2}, Sandra Šipetić Grujičić^{1,3}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, Beograd, Srbija

³ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za epidemiologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: nemanjardv@gmail.com

Abstract

Total laryngectomy presents the standard therapeutic protocol in the treatment of advanced laryngeal cancer. There is not enough research in this area to indicate the necessity of performing thyroidectomy in patients with advanced squamous cell carcinoma of the larynx, although some studies indicate that unilateral thyroidectomy is performed routinely in some centers. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommends ipsilateral hemithyroidectomy with laryngectomy for advanced squamous cell carcinoma of the larynx. However, in these cases, the risk of hypothyroidism and hypoparathyroidism is significantly higher, which requires postoperative monitoring of hormone status and thyroid replacement therapy. Invasion of the thyroid gland can occur due to direct or lymphovascular spread of advanced squamous cell carcinoma of the larynx, and the risk of locoregional recurrence and distant metastases in these cases increases significantly. The incidence of thyroid gland invasion in patients with advanced laryngeal squamous carcinoma is relatively low, and the most common predictors for infiltration are subglottic and transglottic extension of the laryngeal tumor, as well as direct invasion of the thyroid cartilage. Preservation of thyroid tissue during laryngectomy significantly reduces postoperative morbidity, however, thyroidectomy may be indicated if the presence of risk factors for thyroid invasion is assessed based on clinical, radiological and intraoperative findings. A careful assessment of risk factors is necessary to avoid the occurrence of locoregional recurrence, and thus a significantly worse prognosis.

Keywords:

total laryngectomy,
thyroidectomy,
transglottic tumor,
squamous cell carcinoma,
hypothyroidism

Sažetak

Ključne reči:

totalna laringektomija,
tireoidektomija,
transglotisni tumor,
skvamocelularni
karcinom,
hipotireoza

Totalna laringektomija predstavlja standardni terapijski protokol u lečenju uznapredovalih karcinoma larinksa. Nema dovoljno istraživanja u ovoj oblasti koja bi ukazala na neophodnost sprovođenja tireoidektomije kod pacijenata sa uznapredovalim skvamocelularnim karcinomom larinksa, mada neke studije ukazuju da se u pojedinim centrima unilateralna tireoidektomija sprovodi rutinski. Nacionalna mreža za sveobuhvatnu borbu protiv raka (engl. *National Comprehensive Cancer Network* - NCCN) preporučuje ipsilateralnu hemitireoidektomiju sa laringektomijom kod uznapredovalog skvamocelularnog karcinoma larinksa. Međutim, u ovim slučajevima je rizik od pojave hipotireoze i hipoparatiroidizma znatno veći, što zahteva redovno postoperativno praćenje hormonskog statusa i supstitucionu terapiju. Do invazije štitaste žlezde može doći usled direktnog ili limfovaskularnog širenja uznapredovalog skvamocelularnog karcinoma larinksa, a rizik od pojave lokoregionalnog recidiva i udaljenih metastaza u ovim slučajevima značajno se uvećava. Incidencija invazije štitaste žlezde kod pacijenata sa uznapredovalim skvamocelularnim karcinomom larinksa je relativno niska, a najčešći prediktori infiltracije su subglotisna i transglotisna ekstenzija laringealnog tumora, kao i direktna invazija tireoidne hrskavice. Očuvanje tkiva štitaste žlezde tokom laringektomije znatno utiče na smanjenje postoperativnog morbiditeta, ali se tireoidektomija može indikovati ukoliko je na osnovu kliničkog, radiografskog i intraoperativnog nalaza procenjeno prisustvo faktora rizika za invaziju štitaste žlezde. Potrebna je pažljiva procena faktora rizika kako bi se izbegla pojava lokoregionalnog recidiva, a samim tim i značajno lošija prognoza.

Uvod

Totalna laringektomija predstavlja standardni terapijski protokol u lečenju uznapredovalog skvamocelularnog karcinoma larinksa. Strukture larinksa i tkiva štitaste žlezde su u bliskom anatomskom odnosu, ali dele i neke zajedničke neurovaskularne strukture. Do invazije štitaste žlezde može doći usled direktnog širenja uznapredovalog skvamocelularnog karcinoma larinksa u tkivo štitaste žlezde ili limfovaskularnim putem (1,2). Proboj tireoidne hrskavice ili invazija štitaste žlezde klasifikovana je, po TNM klasifikaciji bolesti Američkog udruženog komiteta za kancer (engl. *American Joint Committee on Cancer* - AJCC) (8. izdanje), kao T4a lokalno uznapredovali karcinom glave i vrata, a incidencija invazije skvamocelularnog karcinoma larinksa u tkivo štitaste žlezde kreće se od 1% do 30% (3-11).

Još uvek nema jasnog konsenzusa kada je u pitanju sprovođenje tireoidektomije kod pacijenata sa uznapredovalim skvamocelularnim karcinomom larinksa, mada se u pojedinim centrima sprovodi rutinska unilateralna tireoidektomija. Tako na primer, Nacionalna mreža za sveobuhvatnu borbu protiv raka (engl. *National Comprehensive Cancer Network* - NCCN) preporučuje ipsilateralnu hemitireoidektomiju sa laringektomijom kod uznapredovalog skvamocelularnog karcinoma larinksa (12). Incidencija hipotireoidizma nakon tireoidektomije kreće se između 26% i 63%, a hipoparatiroidizma 25 - 52% (13,14) i povećava se nakon postoperativne zračne terapije do 90% (15), što može dovesti do primene doživotne supstitucione terapije. Maksimalna zaštita štitaste žlezde je važna radi sprečavanja pojave hipotireoidizma i hipokalcemije. Najvažniji faktori rizika za invaziju štitaste žlezde su subglotisna i transglotisna ekstenzija laringealnog tumora, kao i direktna invazija krikoidne hrskavice. Neki autori su

ukazali na povećanu stopu pojave lokalnog recidiva oko traheostome i udaljene metastaze usled invazije tkiva štitaste žlezde, kao i kraće petogodišnje preživljavanje (4).

Zbog relativno male incidencije širenja uznapredovalog skvamocelularnog karcinoma larinksa na tkivo štitaste žlezde, tireoidektomija je rezervisana samo za pacijente sa posebnom indikacijom nakon pažljive preoperativne i intraoperativne evaluacije faktora rizika.

Cilj ovog preglednog rada je da analizira faktore koji mogu da ukažu na neophodnost sprovođenja tireoidektomije kod pacijenata sa uznapredovalim skvamocelularnim karcinomom larinksa.

Tireoidektomija kod uznapredovalog karcinoma larinksa

Uklanjanje ipsilateralnog režnja štitaste žlezde rutinski se zagovara kao deo laringektomije još od vremena studije Džaksona i Babkoka (*Jackson and Babcock*) (16). Ogura i saradnici su 1955. godine sugerisali „en-bloc“ resekciju ipsilateralnog lobusa štitaste žlezde i istmusa tokom laringektomije. Incidencija invazije uznapredovalog skvamocelularnog karcinoma larinksa u tkivo štitaste žlezde je oko 10%, a nađena je i povezanost sa subglotisnim širenjem tumora (17). Harison (*Harisson*) i saradnici su 1973. godine predložili selektivnu ipsilateralnu hemitireoidektomiju kod svih pacijenata sa uznapredovalim karcinomom larinksa. Argumenti koji opravdavaju tireoidektomiju su obezbeđivanje boljeg pristupa centralnom delu vrata, kao i mogućnost širenja karcinoma larinksa u tkivo štitaste žlezde direktno ili limfovaskularnim putem (18). Bil (*Biel*) i saradnici su 1985. godine, na osnovu ispitivanja 261 pacijenta, predložili ipsilateralnu ili totalnu tireoidektomiju kod subglotisne ekstenzije više od 1 cm, T4

endolaringealnog karcinoma sa invazijom hrskavice i T4 tumorom piriformnog sinusa. Naglasili su i da se operacija mora izvoditi samo ukoliko postoji jasna indikacija za sprečavanje nepotrebne jatrogene hipotireoze (19). U poslednjih 30 godina mnoge studije istražuju neophodnost tireoidektomije kod totalne laringektomije, a indikacije su i dalje kontroverzne.

Anatomske i hirurške odnose larinksa i štitaste žlezde

Štitasta žlezda se nalazi u prednjem delu vrata, u visini C5 - T1 pršljenova. Sastoji se od dva režnja (levog i desnog), koji su napred povezani istmusom. Lobusi štitaste žlezde su obavijeni oko krikoidne hrskavice i gornjih prstenova traheje. Žlezda se nalazi u visceralnom delu vrata (zajedno sa trahejom, jednjakom i farinksom). Ovaj deo vrata je povezan pretrahealnom fascijom.

Štitasta žlezda je blisko povezana sa brojnim drugim strukturama u prednjem delu vrata. Napred se nalaze infrahoidni, odnosno sternotireoidni mišići, gornji stomak omohoidnog i sternohoidnog mišića; lateralno – karotidni omotač sa pripadajućim neurovaskularnim strukturama, zajedničkom karotidnom arterijom, unutrašnjom jugularnom venom i vagusnim nervom (gornji i rekurentni laringealni nerv) i medijalno – larinks, farinks, traheja i jednjak.

Arterijska vaskularizacija štitaste žlezde se odvija preko dve glavne arterije. Gornja tireoidna arterija nastaje kao prva grana spoljašnje karotidne arterije. Ona leži u neposrednoj blizini spoljašnje grane gornjeg laringealnog nerva (inervacija larinksa). Donja tireoidna arterija nastaje iz tireocervikalnog stabla (grana *a. subclaviae*). Ona je u neposrednoj blizini rekurentnog laringealnog nerva (inervacija larinksa). Kod malog procenta populacije (oko 10%) prisutna je i arterija tireoidea koja nastaje iz brahiocefaličnog stabla ili zajedničke karotidne arterije i snabdeva prednju površinu i istmus štitaste žlezde. Vensku drenažu nose gornja, srednja i donja tireoidna vena, koje formiraju venski pleksus oko štitne žlezde. Gornja i srednja vena se ulivaju u unutrašnju jugularnu venu, a donja se uliva u brahiocefaličnu venu. Limfna drenaža štitaste žlezde obuhvata donje duboke cervikalne, prelaringealne, pretrahealne i paratrahealne čvorove. Konkretno, paratrahealni i donji duboki cervikalni čvorovi dobijaju limfnu drenažu iz istmusa i inferiornih lateralnih lobusa. Gornji delovi štitaste žlezde dreniraju se u gornje pretrahealne i cervikalne limfatike (20). Istmus štitaste žlezde se nalazi na drugom, trećem i četvrtom trahealnom prstenu. Ponekad je od gornje granice istmusa prisutan piramidalni režanj. Uzdiže se na jednoj ili drugoj strani medijalne ravni i može biti pričvršćen za hoidnu kost fibromuskularnom trakom. Prednja komisura se svojom pripadajućom subglotisnom limfnom mrežom drenira u duboki cervikalni jugularni lanac limfatika ili u prelaringealne limfne noduse. Kod nekih pacijenata su ovi nodusi u bliskoj vezi sa tireoidnim istmusom i metastazni depoziti se mogu širiti i zahvatiti štitastu žlezdu. Tipično, perihondrijum larinksa pruža

odličnu zaštitnu barijeru za širenje karcinoma. Međutim, u predelu prednje komisure postoji defekt unutrašnjeg perihondrijuma koji omogućava put za ekstralaringealnu propagaciju tumora (21,22).

Incidencija invazije štitaste žlezde karcinomom larinksa

Incidencija invazije tkiva štitaste žlezde lokalno uznapredovalim karcinomom larinksa relativno je niska. Prema rezultatima metaanalize, incidencija se kreće od 1% do 50% (23). U studiji kojom je bilo obuhvaćeno 1465 ispitanika sa dijagnozom karcinoma larinksa, invazija štitaste žlezde od strane karcinoma larinksa bila je prisutna kod 20% ispitanika (24). U brojnim do sada izvedenim studijama incidencija invazije štitaste žlezde se kretala od 2% do 12,6% (27-30), a u dve metaanalize je bila 8% i 10,8% (25, 26). Ovi rezultati ukazuju na nepotrebno rutinsko uklanjanje štitaste žlezde u sklopu totalne laringektomije, ali i na neophodnost preciznog selektiranja pacijenata kod kojih je tireoidektomija indikovana.

Faktori rizika za invaziju tkiva štitaste žlezde karcinomom larinksa

Postoji nekoliko različitih mehanizama invazije tkiva štitaste žlezde od strane uznapredovalog karcinoma larinksa, kao što su direktno širenje karcinoma kroz krikotireoidnu membranu, kroz prostor između trahealnih prstenova ili invazijom trahealne hrskavice, kao i limfnom drenažom preko subglotisa u pretrahealne ili paratrahealne limfatike (7,8,31). Direktno širenje tumora prednje komisure je manje verovatno jer se istmus nalazi inferiorno od lamine tireoidne hrskavice, što je nivo glasnica – osim ako nije prisutan piramidalni režanj štitaste žlezde. Tumori iz subglotisa bi se mogli lakše širiti i na tkivo štitaste žlezde zbog njihove blizine trahealnim prstenovima. Pokazano je i da transglotisni tumor sa fiksacijom hemilarinksa ima veći stepen invazije štitaste žlezde.

Nekoliko autora je u svojim istraživanjima dokazalo da je najveći procenat zahvaćenosti tkiva štitaste žlezde bio prisutan kod pacijenata sa subglotisnom lokalizacijom laringealnog tumora (1,32). Al-Hakami i saradnici su otkrili samo 2 od 47 (3%) uzoraka tkiva štitaste žlezde pozitivnih na laringealni karcinom. Kod oba pacijenta karcinom larinksa je imao subglotisnu i transglotisnu lokalizaciju sa ekstralaringealnom propagacijom i invazijom tireoidne hrskavice, što sugerise da je došlo do direktnog širenja karcinoma na tkivo štitaste žlezde (7). Multicentrična studija, sprovedena u Maleziji, pokazala je da, na osnovu histopatološkog pregleda, 3 od 72 (2%) pacijenta ima infiltraciju tkiva štitaste žlezde karcinomom larinksa. Svi pacijenti su imali subglotisnu ili transglotisnu ekstenziju tumora (8). Retrospektivna studija sa 107 ispitanika, kod kojih je sprovedena laringektomija sa tireoidektomijom, pokazala je invaziju štitaste žlezde putem direktnog širenja karcinoma

u 7% slučajeva, dok je kod samo jednog pacijenta invazija nastala limfogenim putem (31).

Naglašava se i značaj paraglotisnog prostora kao ključne determinante širenja ekstralaringealnog karcinoma. Paraglotisni prostor se sastoji samo od mekih tkiva i pruža mali otpor metastaznom širenju u ekstralaringealna tkiva. Transglotisni tumori se preko ovog prostora mogu dalje spuštati do subglotisa i širiti kroz krikotireoidnu membranu do tkiva štitaste žlezde (31). Pojedina klinička istraživanja preporučuju tireoidektomiju uz laringektomiju kod invazije tireoidne hrskavice, ali i kod zahvatanja piriformnog sinusa (26, 33).

Metastaze u paratrahealnim limfnim čvorovima bile su mnogo češće kod pacijenata sa zahvaćenom štitastom žlezdom, za razliku od prisustva metastaza u lateralnim cervikalnim grupama limfatika. Ovi rezultati ukazuju na važnost izvođenja tireoidektomije kod pacijenata sa klinički evidentnim zahvatanjem paratrahealnih čvorova, zajedno sa centralnom disekcijom vrata. Hematogene metastaze u tkivo štitaste žlezde su retke i do sada nema mnogo prikaza ovakvih slučajeva (14). Pojedini autori su isticali značaj preoperativnog imidžinga kao efikasne metode za isključivanje invazije tkiva štitaste žlezde, posebno ukoliko su prisutni prethodno navedeni prediktori (4).

U **tabeli 1** su prikazani rezultati različitih studija i faktora rizika za invaziju tkiva štitaste žlezde.

Komplikacije nakon tireoidektomije

Disfunkcija štitaste žlezde nakon laringektomije predstavlja ozbiljno kliničko stanje. Javlja se kod 50 - 89% slučajeva, kada se sprovodi tireoidektomija (unilateralna ili

totalna) zajedno sa laringektomijom (33-36). Hipotireoza se javlja kod 62,5% pacijenata kod kojih je sprovedena tireoidektomija sa laringektomijom i kod 6,7% pacijenata kod kojih je sprovedena laringektomija bez tireoidektomije (30). Disfunkcija štitaste žlezde može dovesti do produženog zarastanja rana, konstipacije i depresije, kao i doživotne primene supstitucione terapije (37, 38). Stopa pojave hipotireoze i hipokalcemije je viša kod pacijenata kod kojih se sprovodi postoperativna zračna terapija. Hipoparatireoidizam je najčešća komplikacija nakon totalne tireoidektomije i predstavlja ozbiljnu komplikaciju u odnosu na hipotireozu, koja može izazvati hipokalcemiju i dovesti do tetanije, ventrikularne tahikardije, ventrikularne fibrilacije i psihičkih poremećaja (46). Očuvanje funkcije štitaste i paraštitaste žlezde je važan faktor u sprečavanju pojave ovih simptoma i očuvanju kvaliteta života pacijenata, što je od posebnog značaja posebno za pacijente bez pristupa postoperativnom praćenju i supstitucionoj hormonskoj terapiji.

Preživljavanje pacijenata sa invazijom štitaste žlezde karcinomom larinksa i lokoregionalna kontrola bolesti

Istraživanje sprovedeno na 92 pacijenta pokazalo je lošije preživljavanje i veću stopu recidiva kod pacijenata sa invazijom štitaste žlezde karcinomom larinksa (39). Nekoliko drugih studija je raspravljalo o invaziji štitaste žlezde kao lošem prognostičkom faktoru, ali i o povećanom riziku za pojavu lokalnih ili recidiva oko traheostome (40). Bil i Majzel (*Biel and Maisel*) su zaključili da je prognoza pacijenata lošija ukoliko postoji invazija štitaste

Tabela 1. Poređenje različitih studija invazije štitaste žlezde uznapredovalim karcinomom larinksa

Autor	Godina	Broj ispitanika	Invazija štitaste žlezde	Lokalizacija tumora	Faktori rizika	Način širenja
<i>Brennan et al. (31)</i>	1991	107	8	Transglotis	Invazija laringealne hrskavice	Direktno, limfogeno
<i>Dadas et al. (5)</i>	2001	182	2	Transglotis, subglotis	Subglotisna ekstenzija	Direktno
<i>Sparano et al. (1)</i>	2005	30	7	Glottis	Ekstralaringealna propagacija, subglotisna ekstenzija	Direktno
<i>Al-Khatib et al. (15)</i>	2009	61	1	Glottis	Subglotisna ekstenzija	Direktno
<i>Elliot et al. (4)</i>	2010	35	3	Hipofarinks	Subglotisna ekstenzija	Direktno, limfogeno
<i>Nayak et al. (41)</i>	2013	45	5	Transglotis	Ekstralaringealna propagacija	Direktno
<i>Arsanoglu et al. (9)</i>	2016	68	4	Transglotis	Ekstralaringealna propagacija, subglotisna ekstenzija	Direktno
<i>Gorphe et al. (28)</i>	2015	182	23	Transglotis	Ekstralaringealna propagacija	Direktno
<i>Mourad et al. (34)</i>	2015	343	7	Transglotis, subglotis	Ekstralaringealna propagacija	Direktno
<i>Aghazadeh et al. (24)</i>	2018	60	12	Transglotis	Ekstralaringealna propagacija	Direktno
<i>Al-Hakami et al. (7)</i>	2019	47	2	Transglotis, subglotis	Ekstralaringealna propagacija	Direktno
<i>Muhammad et al. (39)</i>	2020	92	10	Transglotis	Subglotisna ekstenzija	Direktno
<i>El-Sebai et al. (30)</i>	2022	40	1	Subglotis	Ekstralaringealna propagacija	Direktno

žlezde karcinomom larinksa, kao i sa lokalnim recidivom ili udaljenim metastazama koje su se javile unutar mesec dana od započinjanja hirurškog lečenja (19). Jedan od mogućih mehanizama rapidne pojave udaljenih metastaza je bogata limfovaskularna mreža sudova štitaste žlezde i lako širenje tumora na udaljene organe. Pacijenti sa invazijom tkiva štitaste žlezde imaju lošiju prognozu, gde većina umire od recidiva osnovne bolesti unutar 5 godina od početnog lečenja (2, 19). S druge strane, retrospektivna studija sa 45 pacijenata nije pokazala značajan uticaj invazije štitaste žlezde karcinomom larinksa na preživljavanje (41). Pokazano je i da očuvanje štitaste žlezde ne utiče na onkološki ishod ili stopu preživljavanja (42). Megvajer (McGuire) i saradnici su ukazali na stopu recidiva laringalnog karcinoma od 6,8% u grupi sa intaktnom štitastom žlezdom i 8,7% u grupi kod koje je sprovedena lobektomija (43). U diskusiji Isaksona (Isaacson) postavlja se pitanje benefita totalne tireoidektomije na preživljavanje pacijenata sa subglotisnom ekstenzijom karcinoma larinksa (44). S druge strane, kod pacijenata sa subglotisnom ekstenzijom stopa preživljavanja je bila mala, sa pojavom lokalnog ili peritraheostomalnog recidiva, te kod ovih pacijenata totalna tireoidektomija može dovesti do bolje lokoregionalne kontrole bolesti (45). Takođe, preživljavanje bez bolesti kod pacijenata sa invazijom tkiva štitaste žlezde prilično je redukovano značajnom pojavom peritraheostomalnog recidiva karcinoma larinksa (28).

Zaključak

Incidencija invazije štitaste žlezde kod pacijenata sa skvamoznim karcinomom larinksa relativno je niska. Očuvanje tkiva štitaste žlezde tokom laringektomije, na osnovu rezultata pojedinih studija, ne utiče značajno na onkološku kontrolu bolesti, a znatno utiče na smanjenje rizika od pojave hipotireoidizma i hipoparatiroidizma. Tireoidektomija je, međutim, indikovana ukoliko postoji sumnja na infiltraciju tkiva štitaste žlezde na osnovu određenih faktora rizika, kao što su subglotisna i transglotisna ekstenzija tumora sa ekstralaringealnom propagacijom. Potrebna je pažljiva klinička, radiografska i intraoperativna procena faktora rizika za invaziju štitaste žlezde radi izbegavanja znatno lošijeg ishoda bolesti. Preoperativna imidžing dijagnostika je pokazala da ima značajno mesto u ispitivanju invazije tkiva štitaste žlezde, posebno ukoliko su prisutni neki od faktora rizika. Dalja istraživanja na većem broju ispitanika doprineće preciznijem definisanju hirurških indikacija za tireoidektomiju kod pacijenata sa uznapredovalim skvamocelularnim karcinomom larinksa.

Literatura

1. Sparano A, Chernock R, Laccourreye O, Weinstein G, Feldman M. Predictors of thyroid gland invasion in glottic squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2005; 115(7):1247-50.
2. Gilbert RW, Cullen RJ, van Nostrand AW, Bryce DP, Harwood AR. Prognostic significance of thyroid gland involvement in laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986; 112(8):856-9.
3. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67(2):93-9.
4. Elliott MS, Odell EW, Tysome JR, Connor SE, Siddiqui A, Jeannon JP, et al. Role of thyroidectomy in advanced laryngeal and pharyngolaryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 142(6):851-5.
5. Dadas B, Uslu B, Cakir B, Ozdoğan HC, Calış AB, Turgut S. Intraoperative management of the thyroid gland in laryngeal cancer surgery. *J Otolaryngol*. 2001; 30(03):179-83.
6. Croce A, Moretti A, Bianchedi M. Thyroid gland involvement in cancer of the larynx. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 1991; 11(4):429-35.
7. Al-Hakami HA, Al Garni MA, Al Subayea H, Al Otaibi Y, Neazy A, Jameel W, et al. The incidence of thyroid gland invasion in advanced laryngeal squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021; 87(5):533-7.
8. Mawaddah A, See-Sze S, Marina M, Pua K, Abdullah-Sani M. The Incidence of Thyroid Gland Invasion in Patients with Carcinoma of the Larynx who Underwent Total Laryngectomy. *Int Med J Malays*. 2019; 18(1):13-20.
9. Arslanoğlu S, Eren E, Özkul Y, Cığır E, Kopar A, Önal K, et al. Management of thyroid gland invasion in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016; 273(2):511-5.
10. Holgado JWA, Grullo PER, Gloria JDLS, Pontejos AQY Jr. Thyroid Gland Involvement in Advanced Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Acta Med Philipp*. 2017; 51(1):11-3.
11. Vitamog MCF, Castañeda SS. Thyroid Gland Invasion in Laryngeal Carcinoma. *Philippine Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2017; 32(2):22-4.
12. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18(7):873-98.
13. Donnelly MJ, O'Meara N, O'Dwyer TP. Thyroid dysfunction following combined therapy for laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1995; 20(3):254-7.
14. Kim JW, Han GS, Byun SS, Lee DY, Cho BH, Kim Y-M. Management of thyroid gland invasion in laryngopharyngeal cancer. *Auris Nasus Larynx*. 2008; 35(2):209-12.
15. Al-Khatib T, Mendelson AA, Kost K, Zeitouni A, Black M, Payne R, et al. Routine thyroidectomy in total laryngectomy: is it really indicated? *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 38(5):564-7.
16. Jackson C, Babcock W. Laryngectomy for carcinoma of the larynx. *Surg Clin North Am*. 1931; 11:1207.
17. Ogura JH. Surgical pathology of cancer of the larynx. *Laryngoscope*. 1955; 65(10):867-926.
18. Harrison D. Thyroid gland in the management of laryngopharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol*. 1973; 97(4):301-2.
19. Biel MA, Maisel RH. Indications for performing hemithyroidectomy for tumors requiring total laryngectomy. *Am J Surg*. 1985; 150(4):435-9.
20. Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470452/>
21. Yeager VL, Archer CR. Anatomical routes for cancer invasion of laryngeal cartilages. *Laryngoscope*. 1982; 92(4):449-52.
22. Nakayama M. Clinical underestimation of laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993; 119(9):950-7.
23. Joshi P, Nair S, Chaturvedi P, Nair D, Shivakumar T, D'Cruz AK. Thyroid gland involvement in carcinoma of the hypopharynx. *J Laryngol Otol*. 2014; 128(1):64-7.
24. Aghazadeh K, Dabiri Satri S, Sharifi A, Lotfi M, Maraghehpour B, Hashemiaghdam A. Predictors of Thyroid Gland Invasion in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2018; 30(98):153-8.

25. Mendelson AA, Al-Khatib TA, Julien M, Payne RJ, Black MJ, Hier MP. Thyroid gland management in total laryngectomy: meta-analysis and surgical recommendations. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009; 140(3):298-305.
26. Kumar R, Drinnan M, Robinson M, Meikle D, F. Stafford F, Welch A, et al. Thyroid gland invasion in total laryngectomy and total laryngopharyngectomy: a systematic review and meta-analysis of the English literature. *Clin. Otolaryngol.* 2013; 38(5):372-8.
27. Dogan TN, Tuna EÜ, Acar A, Çayönü M, Boynueğri S, Gülsen O, et al. Incidence of thyroid gland invasion in locally advanced laryngeal carcinoma. *Tr-ENT.* 2018; 28(3):112-5.
28. Gorphe P, Ben Lakhdar A, Tao Y, Breuskin I, Janot F, Temam S. Evidence-based management of the thyroid gland during a total laryngectomy. *Laryngoscope.* 2015; 125(10):2317-22.
29. Panda S, Kumar R, Konkimalla A, Thakar A, Singh CA, Sikka K, et al. Rationale behind thyroidectomy in total laryngectomy: analysis of endocrine insufficiency and oncological outcomes. *Indian J Surg Oncol.* 2019; 10(4):608-13.
30. El-Sebai Ali M, Atef Ebada H, El-Shaheed MA, Musaad AbdElFattah AM, Kamal ES. Routine thyroidectomy with total laryngectomy: Is it really indicated? A randomized controlled trial. *Ann Med Surg (Lond).* 2022; 74:103309.
31. Brennan AJ, Meyers AD, Jafek BW. The intraoperative management of the thyroid gland during laryngectomy. *Laryngoscope.* 1991; 101(9):929-34.
32. Iype EM, Jagad V, Nochikattil SK, Varghese BT, Sebastian P. Thyroid Gland Involvement in Carcinoma Larynx and Hypopharynx-Predictive Factors and Prognostic Significance. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(2):5-7.
33. Gürbüz MK, Açıkalin M, Tasar S, H. Çaklı G, Yorulmaz M, Erdiñç M, et al. Clinical effectiveness of thyroidectomy on the management of locally advanced laryngeal cancer. *Auris Nasus Larynx.* 2014; 41:69-75.
34. Mourad M, Saman M, Sawhney R, Ducic Y, Management of the thyroid gland during total laryngectomy in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2015; 125(8):1835-8.
35. Agarwal V, Branstetter BF 4th, Johnson JT. Indications for PET/CT in the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008; 41(1):23-49.
36. Plaat RE, van Dijk BA, Muller Kobold AC, Steenbakkers RJ, Links TP, van der Laan BFAM, et al. Onset of Hypothyroidism after Total Laryngectomy: Effects of Thyroid Gland Surgery and Preoperative and Postoperative Radiotherapy. *Head Neck.* 2020; 42(4):636-44.
37. Ho ACW, Ho WK, Lam PKY, Yuen APW, Wei WI. Thyroid dysfunction in laryngectomies 10 years after treatment. *Head Neck.* 2008; 30(3):336-40.
38. Galbo AML, Kuik DJ, Lips P, von Blomberg BME, Bloemena E, Leemans CR, et al. A prospective longitudinal study on endocrine dysfunction following treatment of laryngeal or hypopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol.* 2013; 49(9):950-5.
39. Muhammad T, Dhanani R, Mohtasham S, Hussain M, Faisal M, Malik KI, et al. Incidence of thyroid gland invasion in advanced laryngeal cancers and its impact on disease-specific survival; a retrospective review at a tertiary care center. *Acta Otolaryngol.* 2020; 140(10):882-5.
40. Vermund H, Krajci P, Eide TJ, Winther F. Laryngectomy whole organ serial sections-histological parameters correlated with recurrence rate. *Acta Oncol.* 2004; 43(1):98-107.
41. Nayak SP, Singh V, Dam A, Bhowmik A, Jadhav TS, Ashraf M, et al. Mechanism of thyroid gland invasion in laryngeal cancer and indications for thyroidectomy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 65(Suppl 1):69-73.
42. Li S, Polacco M, Gosselin B, Harrington L, Titus A, Paydarfar J, Management of the thyroid gland during laryngectomy. *J Laryngol Otol.* 2017; 131(8):740-4.
43. McGuire JK, Viljoen G, Rocke J, Fitzpatrick S, Dalvie S, Fagan JJ. Does thyroid gland preserving total laryngectomy affect oncological control in laryngeal carcinoma? *Laryngoscope.* 2020; 130(6):1465-9.
44. Isaacson SR, Snow JB. Etiologic factors in hypocalcemia secondary to operations for carcinoma of the pharynx and larynx. *Laryngoscope.* 1978; 88(8 Pt 1):1290-7.
45. Fagan J, Kaye P. Management of the thyroid gland with laryngectomy for cT3 glottic carcinomas. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1997; 22(1):7-12.
46. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ 3rd, Shaha AR, Shindo ML, et al. American thyroid association statement on postoperative hypoparathyroidism: diagnosis, prevention, and management in adults. *Thyroid.* 2018; 28(7):830-41.