

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**LARENKS KANSERİ TANISI İLE ADJUVAN
RADYOTERAPİ UYGULANAN HASTALARIN
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Leyla ŞEN
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Şimay GÜROCAK**

MALATYA – 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLOLAR DİZİNİ	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	II
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1 ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	3
2.2 EMBRİYOLOJİ.....	4
2.3 ANATOMİ.....	4
2.4 LARENKS KANSERİNDE SEYİR.....	7
2.5 SEMPTOMLAR VE TANI.....	8
2.6 HİSTOPATOLOJİ	9
2.7 EVRELEME SİSTEMİ	11
2.8 TEDAVİ	14
2.8.1 CERRAHİ TEDAVİ	14
2.8.2 RADYOTERAPİ	15
2.8.3 KEMOTERAPİ	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	56
6. ÖZET VE SONUÇ	68
7. SUMMARY	70
8. KAYNAKLAR	72

TABLolar DİZİNİ

TABLO 1 Evrelendirme tablosu	13
TABLO 2 Hastaların tümör özellikleri	23
TABLO 3 Hastaların tedavi özellikleri	24
TABLO 4 Değişkenlere göre 5 yıllık genel sağkalım ve hastalısız sağkalım sonuçları	54
TABLO 5 Genel sağkalımda çok değişkenli analiz sonuçları	55
TABLO 6 Hastalısız sağkalımda çok değişkenli analiz sonuçları	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1 Larenksin 3 anatomik bölgesi ve alt bölgeleri.....	6
ŞEKİL 2 Genel sağkalım.....	25
ŞEKİL 3 Yaşa göre genel sağkalım	26
ŞEKİL 4 Tümör diferansiyasyonuna göre genel sağkalım.....	27
ŞEKİL 5 Tümör T evresine göre genel sağkalım	28
ŞEKİL 6 Lenf nodu tutulumuna göre genel sağkalım	29
ŞEKİL 7 Tümör evresine göre genel sağkalım	30
ŞEKİL 8 Tümör yerleşim bölgesine göre genel sağkalım.....	31
ŞEKİL 9 Kapsül invazyon durumuna göre genel sağkalım.....	32
ŞEKİL 10 Lenfovasküler invazyon durumuna göre genel sağkalım	33
ŞEKİL 11 Perinöral invazyon varlığına göre genel sağkalım.....	34
ŞEKİL 12 Cerrahi sınır durumuna göre genel sağkalım	35
ŞEKİL 13 Kartilaj invazyon varlığına göre genel sağkalım	36
ŞEKİL 14 Radyoterapiye ara verme durumuna göre genel sağkalım	37
ŞEKİL 15 Eşzamanlı kemoterapi uygulamasına göre genel sağkalım	38
ŞEKİL 16 Hastalısız sağkalım.....	39
ŞEKİL 17 Yaşa göre hastalısız sağkalım.....	40
ŞEKİL 18 Tümör diferansiyasyonuna göre hastalısız sağkalım	41
ŞEKİL 19 Tümör T evresine göre hastalısız sağkalım.....	42
ŞEKİL 20 Lenf nodu durumuna göre hastalısız sağkalım	43
ŞEKİL 21 Tümör evresine göre hastalısız sağkalım.....	44
ŞEKİL 22 Tümör yerleşim bölgesine göre hastalısız sağkalım	45
ŞEKİL 23 Kapsül invazyon durumuna göre hastalısız sağkalım	46
ŞEKİL 24 Lenfovasküler invazyon varlığına göre hastalısız sağkalım	47
ŞEKİL 25 Perinöral invazyon varlığına göre hastalısız sağkalım	48
ŞEKİL 26 Cerrahi sınır durumuna göre hastalısız sağkalım.....	49
ŞEKİL 27 Kartilaj invazyon varlığına göre hastalısız sağkalım.....	50
ŞEKİL 28 Radyoterapiye ara verme durumuna göre hastalısız sağkalım	51
ŞEKİL 29 Eşzamanlı kemoterapi uygulamasına göre hastalısız sağkalım.....	52

1. GİRİŞ

Larenks kanserlerinin tüm kanserler arasında görülme sıklığı erkeklerde % 2.2, kadınlarda %0.4 olmasına rağmen baş ve boyun bölgesi kanserleri içinde en sık görülenidir ve tüm baş ve boyun kanserlerinin %25'ini oluşturur. ⁽¹⁾ Larenks kanserinde en sık görülen histolojik tip skuamöz hücreli karsinomdur. ^(2,3,4)

Literatürde tümör yerleşim yerlerine göre glottik tümörler tüm olguların %60-65'ini, supraglottik olanlar %30-35'ini, transglottik ve subglottik tümörler ise %5'den daha azında görülmektedir. ⁽¹⁾ Tanı anında vakaların % 51'i lokal, % 29'u bölgesel olarak yayılmış ve % 15'ide uzak metastaz yapmış olarak izlenmektedir. Etiyolojik faktörler içerisinde sigaranın önemli bir yer tuttuğu görülmektedir. ⁽⁵⁾

Erken evre (T1,2N0M0) glottik larenks kanserlerinde, tek başına küratif radyoterapi, etkin bir tedavi modelidir. Transoral lazer eksizyonu, açık parsiyel larenjektomi veya lokal radyoterapi (RT) kabul gören benzer etkinlikteki tedavi modelleridir. Radyoterapi, cerrahi ile karşılaştırıldığında organ koruma özelliği ve daha iyi bir ses kalitesi sağlama avantajına sahiptir. ^(6,7,8,9)

Günümüzde lokal ileri evre larenks kanseri için kabul edilen tedavi radikal cerrahidir. Cerrahi sonrası yüksek oranda lokal bölgesel rekürrens riski nedeni ile radyoterapi uygulaması standarttır. Yüksek riskli olgularda sadece cerrahi tedavinin lokal bölgesel veya uzak rekürrensi önlemede tek başına yeterli olmadığı bilinmektedir. Postoperatif radyokemoterapinin etkinliğinin değerlendirildiği European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve Radiation Therapy Oncology Group'un (RTOG) çalışmalarında, yüksek riskli olgulara cerrahi sonrası kombine tedavilerin yapılması önerilmektedir.^(10,11)

Larenks kanserinin tedavisinde hastaya, tümöre veya tedaviye bağlı faktörlerin prognozu etkilediği bilinmektedir.

Kliniğimize Kasım 2002 ile Mayıs 2010 yılları arasında başvuran larenks yassı hücreli karsinoma tanısı ile cerrahi operasyon yapılmış, adjuvan radyoterapi uygulanmış hastaların sağkalımını etkileyen faktörlerin araştırılması açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Bu çalışmayla hastaya, tümöre ve tedaviye bağlı prognostik faktörlerin, lokal ve bölgesel kontrol, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

ABD’de her yıl teşhis edilen tüm kanserlerin yaklaşık yüzde ikisini larinks kanseri oluşturur. ⁽¹²⁾ 2003 yılında Amerika Birleşik Devletler’inde yılda yaklaşık 9500 (7100 erkek, 2400 kadın) yeni larinks kanseri görülürken, bunlardan 3800’ünün aynı nedenle öldüğü rapor edilmektedir. ⁽¹²⁾ İspanya dünyada en sık larinks kanserinin görüldüğü ülkedir. ⁽¹³⁾ Akdeniz ülkelerinde supraglottik larinks kanserleri daha sıktır. Bu ülkelerde larinks kanserlerinin %60’ını supraglottik karsinomlar oluşturur. Diğer ülkelerde glottik larinks kanserleri daha sık görülür. Larinks kanserinin en sık görülme yaşı 60 ile 65 yaş arasındadır. 65 yaş üstü Amerikalılarda görülme insidansı 100.000’de 30.2 dir. Bir çok ülkede erkek kadın oranı 5:1’dir. ^(2,14)

Etiyolojide heredite, hormonlar, hava kirliliği, asbest ve tahta tozu, kömür ve metal partikülleri, virüs enfeksiyonları gibi birçok etken sorumlu tutulmuştur. ^(15,16) Larinks kanserleri diğer üst solunum sistemi kanserlerinde olduğu gibi sigara ve alkol ile kesin ilişkilidir. ^(2,17)

Sigaradaki kanserojen maddenin nikotin değil, polisiklik aromatik hidrokarbonları içeren rezidü katran olduğu belirtilmektedir. Diğer önemli etiyolojik faktör alkol olup tütün ile birlikte sinerjik etkisi gösterilmiştir. Alkol, glottik lezyonlardan çok, supraglottik tümörlerde kanserojen etki gösterir ^(18,19).

Sigara içmeyen hastalarda görülen larenks kanserinde larengofarengeal reflünün neden olabileceği düşünülmektedir. ^(20,21)

2.2 EMBRİYOLOJİ

Larenks iki farklı taslaktan gelişir. Bukko-farengeal tomurcuktan (üçüncü ve dördüncü brankiyal ark) supraglottis, trakeobronşial tomurcuktan (beşinci ve altıncı brankiyal arklardan) ise glottis ve subglottis gelişim gösterir. Postnatal dönemde gelişmeye devam eder, larenks kırkırdakları 25 yaş civarında kemikleşmeye başlar ve 65 yaş civarında bu kemikleşme tamamlanır. ⁽²²⁾

2.3 ANATOMİ

Larenks embriyolojik ve anatomik olarak supraglottik, glottik ve subglottik bölgelere ayrılır. ⁽²³⁾

2.3.1. Supraglottik bölge

Vokal kordların üstünde kalan kısımdır. Epiglot, yalancı vokal kordlar, aritenoid kartilajlar, ariepiglottik foldlar ve ventrikülden oluşur.

Vallekula orofarenkse aittir. Alt sınır olarak ventrikül apeksinden geçen horizontal düzlem kabul edilir. American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından tarif edilmiştir. Histolojik olarak supraglottik bölge silyalı kolumnar epitel ile kaplıdır. ^(24,25)

2.3.2. Glottik bölge

Gerçek vokal kordların bulunduğu kısımdır. Her iki vokal kord, ön ve arka komissür ve rima glottisten oluşur. Glottik bölge kordların serbest kenarından başlar,

ortalama 5 mm kadar aşağı seviyeye uzanarak subglottik bölge ile devam eder. Histolojik olarak vokal kordlar stratifiye skuamöz epitel ile sarılıdır. ⁽²⁵⁾

2.3.3. Subglottik bölge

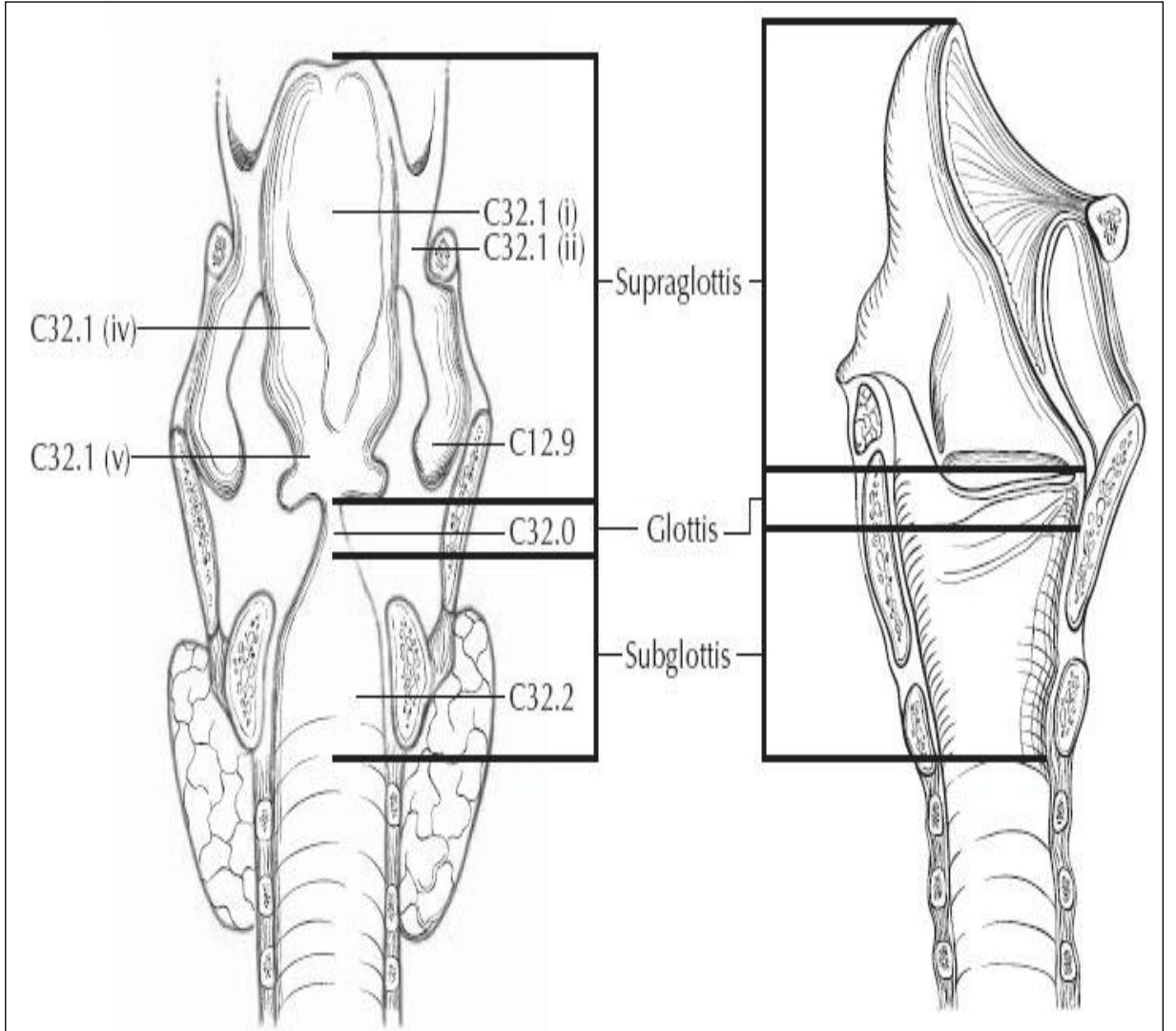
Glottik bölgenin alt sınırından başlar krikoid kartilajın alt kenarına kadar uzanır. ⁽²²⁾

2.3.4. Larenks damarları

Larenksin kanlanması süperior ve inferior tiroid arterin larengeal dallarından sağlanır. Süperior larengeal arter, vokal kordların üstünde kalan bölgeyi kanlandırır. İnférieur larengeal arter ise vokal kordların serbest kenarlarının altında kalan bölümü kanlandırır. İki arterin dalları arasında anastamoz vardır. Venöz drenaj, arterlere eşlik eden süperior ve inferior larengeal venler aracılığı ile internal juguler vene ve tiroservikal trunkusa boşalır. ^(22,25)

2.3.5. Larenks lenfatikleri

Glottik bölgenin lenfatik drenajının olmadığı ya da çok az olduğu kabul edilmektedir. Glottik bölgenin anterior komissür bölgesinde lenfatik damarlanma nispeten daha sıktır. ⁽²⁶⁾ Supraglottik yapılar zengin kılcal lenfatik ağa sahiptir. Lenf yolları, preepiglottik boşluğa ve tirohyoidal membrana doğru geçer ve başlıca subdigastrik lenf düğümlerinde sonlanır; birkaçı orta internal juguler zincir lenf düğümlerine boşalır. Subglottik bölgenin lenfatikleri zengin değildir. Lenfatik yolları krikotiroid membranı geçerek önce pretrakeal ve prelarengeal (delphian nodülü), buradan da orta derin servikal zincire ve üst mediastendeki paratrakeal lenf bezlerine drene olur. ^(2,3,4)



Şekil 1. Larenksin 3 anatomik bölgesi ve alt bölgeleri: supraglottis, glottis (C32.0) ve subglottis (C32.2) ve piriform sinüs (C12.9). Supraglottis alt bölgelerinde suprahoid epiglot (i), ariepiglottik fold, larengeal giriş (ii), infrahyoid epiglot (iv) ve ventriküler bandlar veya yalancı kordlar (v) ⁽²⁶⁾

2.4. LARENKS KANSERİNDE SEYİR

2.4.1. Supraglottik tümörler

Primer supraglottik kanserler yaygın düşünceye göre dokuyu iterek büyür ve ender olarak glottik bölgeye geçer. Supraglottik kanserler yerleşimlerine göre farklı yayılım özelliklerine sahiptir.

Destruktif suprahoid epiglottik lezyonlar, vallekula ve preepiglottik boşluğu, lateral farengeal duvarları ve supraglottik larenksin geri kalanını invaze etme eğilimindedirler.

İnfrahyoid epiglottik lezyonlar, yalancı kordları, ariepiglottik katları, priform sinüsün medial duvarını ve faringoepiglottik foldu sararak dairesel olarak büyürler. Ön komissürün ve kordların tutulumu ve ön subglottik yayılım genellikle yalnızca ilerlemiş lezyonlarda görülür.⁽²⁸⁾ Yalancı kord tümörlerinin infrahyoid epiglottisin alt kısımlarına yayılması ve preepiglottik aralığı tutması sıktır.

Ariepiglottik fold/aritenoid lezyonların priform sinüsün medial duvarından mı yoksa ariepiglottik folddan mı başladığına karar vermek güç olabilir. İlerlemiş lezyonlar tiroid, epiglottik ve krikoid kıkırdıklara ve sonunda da priform sinüse ve postkrikoid bölgeye yayılırlar.

2.4.2. Glottik Tümörler

Vokal kordların elastik fibrillerde oluşan kısmında lenfatik damarlar bulunmaz. Lenfatikler vokal kordların fibromusküler kavşağından itibaren başlar. Vokal kordların en zengin lenfatik ağı ise musculus vokalis içinde bulunur. Kord vokallerin üst yüzleri ve serbest kenarları lenfatikten tamamen yoksundur; sadece ön ve arka komissürlerde az sayıda lenfatik kapiller vardır. Arka komissürdeki lenf drenajı doğrudan supraglottik akıma karışır. Ön komissür bölgesindeki akımda daha çok supraglottik bölgeye yönelir. Ön komissürden prelarengeal delphian lenf ganglionuna drenaj olabilir.⁽²⁹⁾ Glottis, supraglottik ve subglottik bölgelerin lenf akımı arasında embriyolojik bir bariyer oluşturur. Yinede glottik bölgenin lenfatik kanalları temel olarak supraglottik larenkse oradan da üst ve orta derin servikal nodlara doğrudur⁽³⁰⁾

Tanı esnasında tümörlerin yaklaşık 2/3'ü kordlara, genellikle bir korda sınırlıdır. Kordun ön kısmı en sık tutulan bölümdür. Glottik kanserler supraglottik bölgeye yayılma eğilimi göstermez. Subglottik yayılım basit mukozal yüzey büyümesi ile olabilir, fakat daha sıklıkla conus elasticusun altından submukozal yayılım meydana gelir. Subglottik bölgeye ön kısımdan 1 cm'lik ya da arka kısımdan 4-5 mm'lik yayılım tümör sınırını krikoidin üst sınırına getirir ve böylece hemilarenjektominin sınırlarını aşar ve total larenjektomiye ilerler. İlerlemiş glottik lezyonlar, tiroid kıkırdağ veya krikotiroid boşluk yoluyla boyuna girerler, oradan da tiroid bezini tutabilirler. ⁽³¹⁾

2.4.3. Subglottik Tümörler

Lenf drenaj sistemi alt juguler lenf nodları ile peritrakeal ve mediastinal lenf nodlarına doğrudur ve çift taraflı ve kontalateral lenf nod invazyonları mümkündür. Subglottik ağın bir kısmı krikoid membranı ortasından delerek prelarengal lenf nod gurubuna (delphian) drene olurlar. Bazı eferent damarlarda pretrakeal ve rekürrent sinir boyunca peritrakeal lenf nodlarına ulaşırlar. Diğer bazıları da inferior laringeal arter rekürrent sinir ile beraber aşağıya doğru giderek alt derin servikal nodlara, bir kısmı da supraklavikuler nodlara ulaşır. ^(5,32) Subglottik kanserler vokal kordun alt yüzünden aşağıya uzanan kanserler ile krikoid kıkırdağın iç yüzü kanserleridir. Bu bölgeden kaynaklanan kanserler daha yüksek ganglion metastazı insidansı gösterirler. ⁽³³⁾

2.5. SEMPTOMLAR VE TANI

2.5.1. Semptomlar

Disfoni; glottik tümörlerde erken ve sık görülen bulgudur. Vokal kodların düzgünlüğünün kaybolması, hareketinin kısıtlanması ya da kitle etkisine bağlı olabilir.

Dispne; tümör kitlesinin ya da indirekt basısının solunum yolunu etkilemesine bağlıdır. Subglottik tümörlerde ilk semptom olabilir. Diğer yerleşimlerde daha ileri evrelerde görülür. Daha ileri evrelerde stridor tabloya eşlik edebilir.

Disfaji; tam bir disfaji olmasa da yutma ile ilgili değişik şikayetler görülebilir. Batma hissi, yutmada takılma hissi, yabancı cisim hissi ve boğaz temizleme ihtiyacı duyarlar. Supraglottik tümörlerde ilk ve tek bulgu olabilir.

Ağrı; özellikle marjinal tümörlerde ipsilateral kulak ağrısı görülebilir.

ŖiŖlik; boyunda ŖiŖlik veya larengeal iskelette geniŖleme baŖvuru nedenleri arasında olabilir.

Öksürük; larengeal sekresyonların aspirasyonuna bağlı olarak görülebilir. Supraglottik lezyonlarda daha sık rastlanır. Hemoptizi eŖlik edebilir.

Ağız kokusu; daha çok supraglottik yayılımı olan tümörlerde rastlanır.

2.5.2. Tanısal alıŖmalar

Dikkatli bir anamnez ile birlikte tam bir kulak, burun ve boğaz muayenesi, ayrıntılı laringoskopi ve boyun palpasyonu yapılmalıdır.

Rijid ve esnek fiberoptik endoskoplar ile daha rahat bir değerlendirme yapılır ve larenks muayenesini tamamlamak için rutin olarak kullanılır. Genel anestezi altında direkt larengoskopi daha ayrıntılı bir inceleme için ve gerektiğinde biyopsi materyali alınmasında mikrolarengoskopik yöntemler kullanılmasında ideal bir yoldur. Biopsi nedeni ile oluŖabilecek anormalliklerin tümör ile karıŖmaması için bilgisayarlı boyun tomografi görüntülemesi biopsiden önce yapılmalıdır.⁽³⁴⁾ Bilgisayarlı tomografi daha çok larengeal iskelete ait bulgu ve tutulumları çok net gösterir. Ayrıca kordlarda derin invazyonu, preepiglottik ve paraglottik bölgelerin invazyonu ve subglottik yayılımı gösterebilir.

Boyun manyetik rezonans görüntüleme yumuŖak doku tutulumlarını çok iyi gösterir. n ve arka komissrlerin, ventriküllerin, preepiglottik ve paralarengeal boŖlukların, priform sinüslerin, postkrikoid bölge ve vallekulanın, infraglottik bölgenin, boyun ve servikal adenopatilerin incelenmesinde etkilidir.

2.6. HİSTOPATOLOJİ

Larenks kanserlerinin %95'i yassı hücreli karsinomalardır.^(2,3,4) Ender olarak yassı hücreli karsinoma dıŖında kanserler geliŖir. Bunlar tüm larenks kanserlerinin %1'inden azını oluŖturur.⁽³⁵⁾ Mikroskopik olarak iyi diferansiye (grade-1) tümörlerde epitel hücrelerinde düzenli bir tabakalanma ile bol miktarda keratinizasyon ve keratin

inciler (glob korne) gözlenir. Orta derecede diferansiye (grade-II) tümörlerde bir miktar skuamöz matürasyon ve tabakalanma ile tek hücre keratinizasyonları gözlenir. Keratin inciler yoktur ya da azdır. Az diferansiye (grade-III) karsinomalarda ise skuamöz karakter hala fark edilebilmektedir, ancak nükleer pleomorfizm belirgindir ve çok sayıda atipik mitozlar gözlenir. ⁽³⁶⁾

Larenkste yassı hücreli karsinomaların üç önemli varyantı vardır:

2.6.1. Verrüköz Karsinom

Geniş tabanlı, siğilimsi, ekzofitik gelişimli lezyonlardır. Genellikle glottik bölgede yerleşirler. ^(37,38,39) Tüm laringeal karsinomaların %14'ünü oluştururlar. ⁽⁴⁰⁾ Klinik olarak lokal tahrip edici karakter göstermelerine rağmen histopatolojik olarak sitolojik atipi belirgin değildir ve son derece iyi diferansiye lezyonlar olarak gözlenirler. Vasküler ve nöral invazyon ile metastaz nadir gözlenir. ^(38,39)

2.6.2. Füziiform Hücreli Karsinom

Makroskopik olarak polipoid şekillidir. Tipik insutu ve invaziv yassı hücreli karsinoma alanları ile birlikte malign füziiform hücrelerden oluşur. Füziiform hücre komponenti, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel olarak epitelyal farklılaşma belirtileri taşır. ⁽⁴¹⁾

2.6.3. Bazaloid Karsinoma

Çok malign ve agresif seyirli bir tümördür. Tipik insutu veya invaziv yassı hücreli karsinoma alanlarına, küçük ve hiperkromatik nükleuslu, dar stoplazmalı hücre gurupları; eşlik eder. Küçük kistik boşluklar, nekroz, yaygın hiyalinizasyon ve hücre adalarının çevresinde palizatik dizilim diğer karakteristik özelliğidir. ⁽⁴²⁾

2.6.4. Diğer Malign Tümörler

Yassı hücreli karsinoma dışında kalan larenks kanserleri, tüm larenks kanserlerinin %1'inden azını oluşturur. ⁽³⁵⁾ En sık görülen nöroendokrin karsinomlardır. ⁽⁴³⁾ Diğer görülen tipleri ise adenoid kistik karsinom, mukoepidermoid karsinom ve asiner hücreli karsinomdur. Primer malign mezenkimal tümörler, lenfoma,

malign melanom primer olarak gelişebilir ancak metastatik karsinom olasılığı ekarte edilmelidir.^(44,45) Larenkste deri, böbrek, meme ve akciğer gibi organ tümörlerinin metastazları görülebilir.

2.7. EVRELEME SİSTEMİ

Primer larenks kanseri için AJCC'nin Tümör Nod Metastaz (TNM) evrelemesi kullanılmaktadır.⁽²³⁾

2.7.1. T- Primer Tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör bulgusu yok

Tis: Karsinoma in situ

2.7.1.1. Supraglottis

T1: Tümör supraglottisin bir alt bölgesine sınırlıdır, vokal kord hareketleri normaldir.

T2: Tümör supraglottisin birden fazla alt bölgesinin mukozasını veya glottisi veya supraglottis dışındaki bir bölgeyi (örneğin dil kökü mukozası, vallekula, piriform sinüs medial duvarı) tutmuştur, vokal kord hareketleri normaldir.

T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte vokal kord fiksasyonu vardır ve/veya postkrikoid bölge, preepiglottik dokular, paraglottik alan invazidir ve/veya minör tiroid kıkırdak invazyonu (iç korteks) vardır.

T4a: Tümör tiroid kıkırdağı tam kat invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin trakea, dilin derin ekstrensik kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları).

T4b: Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiş veya mediastinal yapıları invaze etmiştir.

2.7.1.2. Glottis

T1: Tümör vokal kordlarla sınırlıdır ve kord hareketleri normaldir (anterior veya posterior komissür invazyonu olabilir).

T1a: Tümör tek bir vokal kordadır.

T1b: Her iki vokal kordda tümör mevcuttur.

T2: Tümör supraglottis ve/veya subglottise uzanmaktadır ve/veya kord hareketleri kısıtlanmıştır.

T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte vokal kord fiksasyonu vardır ve/veya paraglottik alan invazyonu vardır ve/veya minör tiroid kıkırdak invazyonu vardır (iç korteks).

T4a: Tümör tiroid kıkırdığı tam kat invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin trakea, dilin derin ekstrensik kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları).

T4b: Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemistir veya mediastinal yapıları invaze etmiştir.

2.7.1.3. Subglottis

T1: Tümör subglottise sınırlıdır.

T2: Tümör vokal kordlara uzanmakla birlikte kord hareketleri normal veya kısıtlanmıştır.

T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte kord fiksasyonu vardır.

T4a: Tümör krikoid veya tiroid kıkırdığı tam kat invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin trakea, dilin derin ekstrensik kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları).

T4b: Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiş veya mediastinal yapıları invaze etmiştir.

2.7.2. N- Bölgesel Lenf Nodları

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.

N1: En büyük çapı 3 cm'yi geçmeyen tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır.

N2: En büyük çapı 3–6 cm arasında tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır veya hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır veya hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontralateral lenf nodların da metastaz vardır.

N2a: En büyük çapı 3–6 cm arasında tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır.

N2b: Hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır.

N2c: Hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontralateral lenf nodlarında metastaz vardır.

N3: Bir lenf nodunda 6 cm' den büyük metastaz vardır.

2.7.3. M - Uzak Metastaz

Mx: Uzak metastazlar değerlendirilememektedir.

M0: Uzak metastaz yoktur.

M1: Uzak metastaz vardır.

Tablo 1. Evrelendirme tablosu

Evre	T	N	M
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Evre IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Evre IVB	T4b	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV C	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.8. TEDAVİ

Larenks gibi birçok fonksiyonu bulunan bir organda gelişen kanserin tedavisinde birçok faktör değerlendirilir. Bunlar tümöre, hastaya, hekime ve tedavi edilen merkeze ait faktörlerdir. Bu faktörler her hastada farklı olduğundan tüm hastalara uygulanan tek bir tedavi seçeneği yoktur.

2.8.1. CERRAHİ TEDAVİ

2.8.1.1. Erken Evre Larenks Kanserinde Cerrahi Tedavi

T1a tümörlerde endoskopik kordektomi, laringofissürle kordektomi (açık kordektomi) ve radyoterapinin başarı şansı eşittir. ^(46,47) Vokal kordun orta 1/3'üne yerleşmiş küçük lezyonlar endoskopik rezeksiyon için uygundur. Tüm kordu yaygın olarak tutan lezyonlarda açık kordektomi veya radyoterapi seçeneği hastaya önerilir. Ön komissür tutulumu olan hastalarda frontolateral larenjektomi, ön komissür tekniği veya suprakrikoid larenjektomi tekniği uygulanabilir. Her iki kordu tutan ayrı lezyonu olan hastalara radyoterapi veya suprakrikoid larenjektomi seçeneği önerilir.

Erken evre glottik larenks kanserinde lenf nod metastazı olasılığı son derece düşük olduğundan, elektif boyun diseksiyonu yapılmaz. Supraglottik tümörlerde erken evrede dahi olsa çift taraflı boyun diseksiyonu ile birlikte parsiyel larenjektomiler uygulanır. Bu şekilde patolojik olarak kesin evreleme yapılarak gerekli ek tedavilerin planlanması da sağlanmış olur.

2.8.1.2. İleri Evre Larenks Kanserinde Cerrahi Tedavi

Konservatif cerrahi, near total larenjektomi ve total larenjektomi olmak üzere üç tip tedavi uygulanır. Konservatif parsiyel larenjektomiler larenksin üç ana fonksiyonunun (fonasyon, solunum ve sfinkter) korunduğu tedavilerdir. Vertikal, horizontal veya her iki planda da rezeksiyon olanağı veren teknikler uygulanır. Non konservatif parsiyel larenjektomide larenksin fonasyon ve sfinkter fonksiyonları korunur ancak ağız solunumunun korunamaması nedeniyle hastada kalıcı trakeostomi bırakılan near total larenjektomi (NTL) bu bölümde yer alır. ⁽⁴⁸⁾ Total larenjektomi ise tüm larenksin, hiyoid kemiğin, üst trakeal halkaların ve sıklıkla prelarengeal adelelerin

de rezeke edildiği ve kalıcı trakeostomiye de içeren cerrahi tedavi yöntemidir. İleri evre larenks kanserlerinin cerrahisinde mutlaka boyun diseksiyonu yapılır. N0 ve N1 boyunlar selektif boyun diseksiyonu ile N2 ve N3 ise modifiye radikal veya radikal boyun diseksiyonu yapılır. ⁽⁴⁹⁾

2.8.2. RADYOTERAPİ

2.8.2.1. Supraglottik Larenks Kanserlerinde Radyoterapi

Erken evre supraglottik lezyonlar radyoterapi veya supraglottik larenjektomi ile tedavi edilebilir. Tedavi seçimini tümörün anatomik yayılımı, hastanın medikal durumu, hastanın tercihi belirler. Büyük, infiltratif ve yaygın preepiglottik boşluk invazyonu gösteren tümörler radyoterapi yerine supraglottik larenjektomiye daha uygundur. N1 veya N2a boyun hastalığı olan olgularda genel eğilim supraglottik larenjektomi ve boyun diseksiyonudur. Bu olgularda cerrahi sınır yakınlığı (< 0,5) veya pozitifliği, yetersiz boyun diseksiyonu, üç yada daha fazla lenf nod tutulumu ve ekstranodal yayılım durumunda postoperatif radyoterapi eklenmesi önerilmektedir. ⁽³⁾

Supraglottik lokal ileri tümörlerde primer tedavinin cerrahi mi yoksa radyoterapi mi olacağı konusu günümüzde tartışmalıdır. Seçilmiş olgularda ve özellikle ekzofitik tümörlerde radyoterapi alternatif olabilir ve larenjektomi başarısızlık ya da nüks durumlarında uygulanabilir. Son yıllarda eşzamanlı kemoradyoterapi ile organ koruyucu yaklaşım tedavi protokollerinde uygulanmaktadır. ⁽⁵⁰⁾

2.8.2.2. Glottik Kanserlerde Radyoterapi

Karsinoma insitu olarak tanı konulan olgular kordun soyulması (stripping) ile tedavi edilebilirse de bazen mikroinvazyon bölgeleri kaçırılabilen ve nüksler sık görülmektedir. Yinelenen soyulma işlemi kordun incelmesine ve deforme olmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle pek çok merkezde radyoterapi ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. ^(3,51)

Erken evre glottik larenks kanserlerinde radyoterapinin en önemli avantajı daha kaliteli ses sağlamasıdır. ⁽⁷⁾ Ayrıca nükslerden sonra hemilarenjektomi ile tedavi edilebilmesinden dolayı yine sesin korunması sağlanabilmektedir.

Glottik verrüköz lezyonların radyoterapiye yanıtı kötüdür ve bunların cerrahi ile tedavisi önerilmektedir. ⁽⁴⁰⁾

Lokal ileri evre glottik kanserlerde pek çok merkezde kabul edilen günümüzdeki tedavi yaklaşımı uygun olgularda parsiyel larenjektomi ve çoğunlukla total larenjektomi ve/veya postoperatif radyoterapidir. Cerrahi sonrası, cerrahi sınır pozitifliği, kıkırdak invazyonu, subglottik uzanım, ekstralarengeal yayılım, perinöral invazyon, vasküler lenfatik invazyon, üç ve daha fazla lenf nod tutulumu, karşı taraf lenf nod tutulumu, ektranodal yayılım olması radyoterapi endikasyonlarıdır. ^(10,11,52)

2.8.2.3. Subglottik Kanserlerde Radyoterapi

Subglottik tümörlerde uygun olgularda cerrahi tedavi ve postoperatif radyoterapi tercih edilmektedir.

2.8.2.4. Radyoterapi Tekniği

Supraglottik kanserlerde lenf nodu tutulum riski yüksek olduğundan primer bölge ile birlikte üst, orta ve alt juguler posterior spinal zincir ve supraklavikuler lenf nod alanları da tedavi edilmektedir. Ancak klinik olarak T1 ve T2 tümörlerde klinik ve radyolojik olarak lenf nod tutulumu yoksa sadece lokal radyoterapi yeterli olabilir. ^(8,9)

Üst boyun ve tümör bölgesi karşılıklı paralel lateral alanlarla, alt boyun ve supraklavikuler bölge ön alanla tedavi edilir. Lateral alanların üst sınırı dış kulak yolu, alt sınırı larinks kapsayacak şekilde C5 vertebra altına, arka sınır ise vertebraların spinal çıkıntılarının 1 cm arkasına ve ön sınırdaki mandibula korpusunun ½ sine kadar uzatılır. Priform sinüs, farenks ve dil köküne yayılımı olanlarda üst sınır retrofarengeal alanı kapsayacak şekilde kafa tabanına kadar uzatılır. Supraklavikuler alanın üst sınırı lateral alanların alt sınırına, alt sınır sternoklavikuler eklem altına ve yan sınırdaki supraklavikuler boşluğu içerecek şekilde belirlenir. Subglottik yayılımı olanlarda alt sınır üst mediasteni kapsayacak şekilde karınaya kadar uzatılır. ⁽⁵⁾

Bu alanlarla kobalt-60 cihazında ya da lineer hızlandırıcı cihazında 4-6 megavolt (MV) foton enerjisi ile günlük fraksiyon dozu 2 Gray (Gy) ve toplam doz 45-46 Gy ulaşıncaya spinal kord korunarak, ön alan yine aynı fraksiyon dozunda spinal alanlar ise 9

milyon elektron volt (MeV) elektron demetleri ile ışınlanır. Lenf nod tutulumu olmayan ve elektif boyun ışınlaması yapılan olgularda ön alan 60 Gy, spinal alan 54 Gy ışınlanır. Cerrahi sınır pozitifliği olan ve mikroskopik kalıntı tümör olması durumunda primer tümör bölgesi 66 Gy'e makroskopik tümör varlığında 70 Gy'e kadar çıkılır. Postoperatif ışınlamalarda üçten fazla lenf nod tutulumunda 3 cm'den büyük tek lenf nod tutulumu veya ektranodal yayılımı olan olgularda tüm üst boyun bölgesi 60 Gy olarak ışınlanır. Klinik olarak lenf nod saptanan olgularda saptanan lenf nod bölgelerine 70 Gy doz verilir. ⁽⁵⁾

Erken evre glottik kanserlerde 5x5 veya 6x6 cm'lik alanlar kullanılır. Üst sınır hyoid kemik altına, alt sınır krikoid kırık altına, arka sınır ise vertebraların önüne ve ön sınırda cildi taşıyacak şekilde belirlenir. ⁽³⁴⁾

Günümüzde planlamalar bilgisayarlı tomografi kesitleri üzerinde üç boyutlu yapılmaktadır. Larenks %95 izodoz hattı içinde kalacak şekilde alanlar belirlenir ve gerektiği durumlarda da kama filtreler kullanılır. ⁽³⁴⁾

2.8.3. KEMOTERAPİ

Larenks kanserlerinde kemoterapi tek başına küratif değildir. Primer kullanım alanlarında metastatik hastalığın semptomlarının palyasyonu sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Bu durumda kemoterapinin sağkalıma katkısı olmamakla birlikte ağrılı lezyonları kısa sürede de olsa kontrol altına alması hastanın hayat kalitesini arttırmaktadır. Sisplatin ve 5-Fluorourasil (5-FU) kemoterapi kombinasyonu ileri evre larenks kanserlerinde en sık kullanılan rejimdir. Bu rejime toplam cevap oranı %30-35 metastatik hastalıkta genel sağkalım 6 aydır. Son yıllarda yapılan çalışmalar induksiyon kemoterapisinin lokal kontrol ve sağkalım olasılığını arttırmadığını ancak kemoterapi radyoterapi ile ardışık veya eşzamanlı olarak kullanıldığında tek başına radyoterapiye göre kür olasılığını, rezektabl olmayan hastalarda lokal kontrol oranlarını arttırdığını göstermiştir. ^(10,11,53,54)

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

Larenks yassı epitel hücreli karsinoma tanısıyla cerrahi operasyon sonrası Kasım 2002 ile Mayıs 2010 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na başvuran ve adjuvan radyoterapi uygulanan 46 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Başvuru anında fizik muayene, endoskopik muayene bulguları ile radyolojik görüntüleme bulguları KBB Kliniği'nce değerlendirilerek uzak organ metastazı olmayan ve operasyon yapılan hastalar operasyon sonrası histopatolojik inceleme sonucu ile kliniğimize yönlendirilmiştir.

Olguların operasyon öncesi fizik muayene ve indirekt nazofaringolarinoskopi muayenesi, beraberinde hastaların boyun ve larenkse yönelik bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme sonuçlarıyla operasyon sonrası histopatolojik bulguları kliniğimizde yeniden değerlendirdi. Bu değerlendirmenin sonucunda hastalar AJCC 2002 TNM tümör evreleme sistemine göre patolojik evreleri göz önüne alınarak National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'e göre adjuvan radyoterapi planlandı.

Başvuruda rutin olarak tam kan sayımı ve biyokimya tetkikleri istenmiştir. Şikayeti olmayan hastalarda ek herhangi bir tetkike gerek görülmemiştir.

Hastalar lineer hızlandırıcı cihazında ve kobalt-60 cihazında tedavi edildi. Tüm hastalara supin pozisyonunda termoplastik baş maskesi yapıldı. Başlangıç radyoterapi alanı larenks, orofarenks ve üst servikal lenf nodlarına yönelik, karşılıklı paralel yan alanlarla, alt servikal ve supraklavikuler lenf nodlarına yönelik ön alanla tedavi edildi. Supraglottik kanserlerde priform sinüs, farenks ve dil köküne yayılımı olanlarda üst sınır retrofarengeal alanı kapsayacak şekilde kafa tabanına kadar uzatıldı. Subglottik yayılımı olanlarda alt sınır üst mediasteni kapsayacak şekilde karınaya kadar uzatıldı. Larenks boostu spinal kord koruması yapılarak, karşılıklı paralel yan alanlarla yapıldı. Metastatik servikal lenf nodları larenks boost alanı ile karşılıklı paralel yan alanlarla veya spinal kord korunarak anterior alanla tedavi edildi. Haftada 5 gün, 2 Gy/gün fraksiyon doz ile primer larenks dozu T1 ve T2 hastalara 60-70 Gy (median: 70), T3 ve T4 hastalara 66-70 Gy (median: 70) uygulandı. Tutulmuş lenf noduna 66-70 Gy (median: 70) uygulandı. Tutulmamış lenf nodlarına ve supraklavikular lenf nodlarına 50-60 Gy (median: 60) dozunda radyoterapi uygulandı. Spinal kord dozu 46 Gy ile sınırlandırıldı.

Kırk altı vakanın 7'sine (%15,2) eksternal radyoterapi uygulaması ile eşzamanlı, haftalık sisplatin (25 mg/m^2 - 30 mg/m^2) kemoterapisi uygulandı. Kemoterapi, radyoterapi süresince 3 hafta ile 6 hafta (median: 5) arasında uygulandı. Sisplatin uygulamasına hematolojik ve renal fonksiyonları yetersiz olanlarda (beyaz küre: 4000/ml ve altında, platelet 100 000/ml ve serum kreatinin değeri 1.2 mg/dl ve üzerinde) devam edilmedi.

Hastalar tedavi süresince haftada bir kez tedavi yanıtı ve yan etkileri açısından fizik muayene ve tam kan sayımı ile değerlendirildi. Tedavi sonrası izlemler ilk 2 yıl, 2 veya 3 ay arayla, 2 yıldan sonraki takipleri 6 ay ara ile yapıldı. İzlemlerde fizik muayene ve laboratuvar (tam kan sayımı ve biyokimya) tetkikleri yapıldı. Gerekli görüldüğünde ek tetkikler istendi. Her kontrolde fleksibl endoskop ile indirekt larenks muayenesi ve boyun muayenesi yapıldı. Yanıt değerlendirilmesi radyoterapi bitiminden 6 hafta sonra endoskopik olarak yapıldı. Larenks boyun tomografi ve/veya magnetik rezonans görüntüleme gerekli durumlarda yapıldı.

Genel sağkalım, başvurudan eksitus tarihine kadar geçen süre, göz önüne alınarak hesaplanmıştır. Son durumu hakkında haber alamadığımız hastaların son kontrol tarihine göre sağkalım hesaplanmıştır.

Hastalısız sağkalım, lokal ve bölgesel nüks edenlerde lokal ve bölgesel nüks tarihi, metastaz gelişenlerde metastaz tarihi, eksitus olanlarda eksitus tarihi, son durumu hakkında haber alamadığımız hastalarda da son kontrol tarihi esas alınarak hesaplanmıştır.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler ve bulgular için Windows SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra, sağkalım analizleri için Kaplan Meier sağkalım analizi ve karşılaştırmalarında Log Rank testi kullanıldı. Çoklu değerkenler için Cox Regresyon Analizi kullanılmış olup %95 güven aralığında anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR:

4.1. Hastaların değerlendirilmesi:

Toplam 46 hastanın 44'ü erkek (%95.6) ve 2'si kadın (% 4.3) cinsiyetti. Hastaların yaşları 37 ile 80 arasındaydı (median yaş: 59). Tüm hastaların patolojik tanısı yassı hücreli karsinomaydı. Altı hastada (%13.14) tümör iyi diferansiye, 32 hastada (%69.56) orta derecede diferansiye, 8 hastada (%17.43) az diferansiye idi. 15 hasta (%32.60) evre III ve 31 hasta (%67.39) evre IV olarak değerlendirilmişti.

Otuzdokuz (% 84.78) hastaya total larenjektomi, 4 hastaya (% 8.69) parsiyel larenjektomi, 3 hastaya (% 6.52) supraglottik larenjektomi ve tüm hastalara boyun diseksiyonu operasyonu yapılmışti.

Histopatolojik özellikler değerlendirildiğinde; cerrahi sınırdaki tümör (9 vaka, %20), cerrahi sınıra yakın tümör (5 vaka, %11), kartilaj invazyonu (30 vaka, %65), lenfovasküler invazyon (13 vaka, % 28), perinöral invazyon (8 vaka, %17), kapsül invazyonu (3 vaka, %7), ipsilateral lenf nodu (10 vaka, %22), karşı taraf lenf nodu (4 vaka, %9), bilateral lenf nodu (7 vaka, %15), VI bölge lenf nodu (2 vaka, %4) tutulumu

mevcuttu. Bölgesel lenf nodu (23 vaka, %50) tutulmamıştır. Primer tümör yerleşimi 23 hastada (%50) glottik ve 23 (%50) hastada supraglottiktir. Supraglottik yerleşimli tümörlerin 8'i subglottik (%35), 6'sı transglottik (%26), 5'i glottik (% 22), 2'si supraglottik uzanım (%9) gösterirken 2'si supraglottik uzanım (%9) göstermemektedir. Glottik yerleşimli tümörlerin 9 vaka (%41) subglottik, 10 vaka (%46) transglottik, bir vaka (%5) supraglottik, bir vaka (%5) ön komissüre uzanım göstermekteydi. İki vaka ise (%9) uzanım göstermemektedir.

Sekiz hastanın (%17) larenks karsinoması dışında ek bir hastalığı mevcuttu. Üç hastada hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı, bir hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bir hastada glom, bir hastada geçirilmiş tüberküloz, bir hastada surrenal adenomu ve bir hastada geçirilmiş mide operasyonu öyküsü bulunmaktadır.

Radyoterapi öncesi ortalama hemoglobin değeri 13.6 gr/dl, LDH düzeyi 252 IÜ/dl olarak belirlenmiştir.

Hastaların tümünde sigara kullanım öyküsü mevcuttu. 17 hasta (%17) 40 paket/yıl/gün, 16 hasta (%16) 30 paket/yıl/gün, 12 hasta (%26) 20 paket/yıl/gün, 1 hasta (%2) 10 paket/yıl/gün sigara kullanmıştır.

Tedavi:

Hastaları tümü konvansiyonel yöntemle tedavi edilmiştir. 44 hastaya ortalama 66 Gy eksternal radyoterapi uygulanmıştır. İki hasta (%4) tedaviye devam etmediğinden 46 Gy eksternal radyoterapi uygulanmıştır

Yedi hastaya (%15) eşzamanlı kemoterapi ve 2 hastaya (%4) adjuvan kemoterapi uygulanmıştır.

Tablo 2. Hastaların tümör özellikleri

Tümör Özellikleri		n (%) (n=46)
Diferansiyasyon	İyi diferansiyasyon Orta diferansiyasyon Kötü diferansiyasyon	6 (%13) 32 (%70) 8 (%17)
T evresi	T1 T2 T3	4 (%9) 16 (%35) 26 (%57)
N evresi	N0 N1 ve N2	23 (%50) 23 (%50)
Evre	Evre III Evre IV	15 (%33) 31 (%67)
Tümör yerleşim yeri	Supraglottik Glottik	23 (%50) 23 (%50)
Tümör uzanım bölgesi	Subglottik Transglottik Glottik Supraglottik Uzanım yok	17 (%37) 15 (%33) 9 (%20) 3 (%7) 2 (%4)
Histopatoloji	Kapsül invazyonu Perinöral invazyon Lenfovasküler invazyon Lenf nodu pozitifliği Kartilaj tutulumu Pozitif cerrahi sınır Yakın cerrahi sınır	3 (%7) 8 (%17) 13 (%28) 23 (%50) 30 (%65) 9 (%20) 5 (%11)
Lenf nodu tutulumu	İpsilateral Kontralateral Bilateral VI bölge Tutumum yok	10 (%22) 4 (%9) 7 (%15) 2 (%4) 23 (%50)

Tablo 3. Hastaların tedavi özellikleri

Tedavi Özellikleri		n (%) (n=46)
Cerrahi tedavi	Total larenjektomi	39 (%85)
	Parsiyel larenjektomi	4 (%9)
	Supraglottik larenjektomi	3 (%7)
Kemoterapi	Eşzamanlı kemoterapi	7 (%15)
	Adjüvan kemoterapi	2 (%4)
Radyoterapiye ara verme	5 günden az ara verme	6 (%13)
	5 günden fazla ara verme	4 (%9)
	Ara vermeyen	36 (%78)
Radyoterapiye yanıt	Tam yanıt	41 (%89)
	Parsiyel yanıt	4 (%9)
	Yanıtsız	1 (%2)
Radyoterapi sonrası (nüks, metastaz ve ikinci primer)	Lokal nüks	5 (%11)
	Bölgesel nüks	8 (%17)
	İkinci primer	2 (%4)
	Uzak metastaz	1 (%2)

Tedavi sonrası takip:

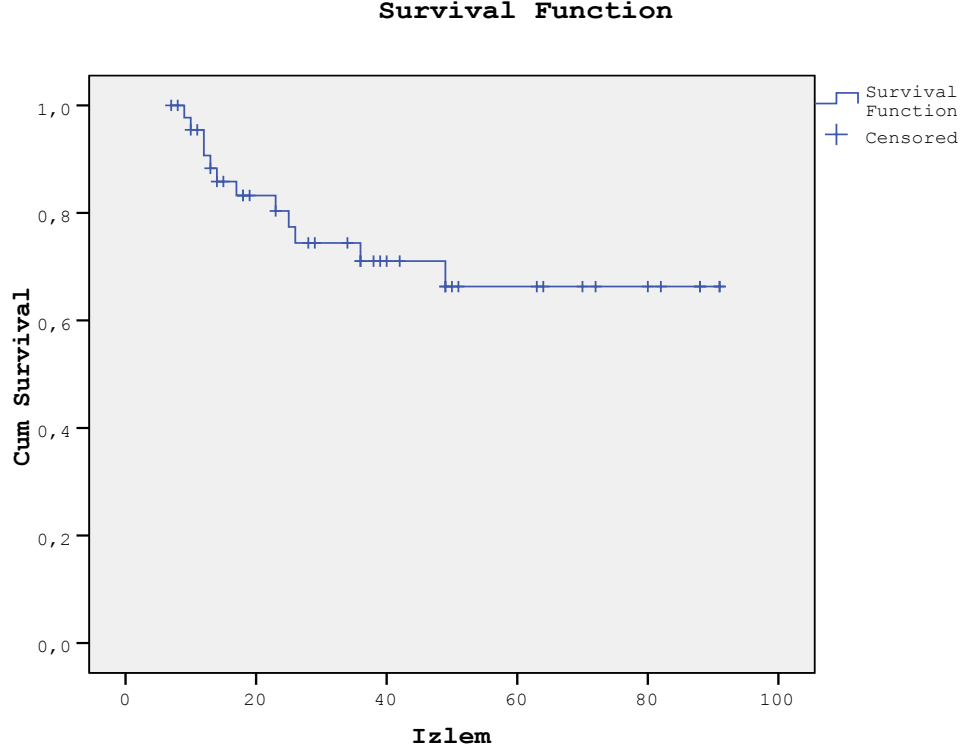
Medyan izlem süresi 31,5 ay olup en az takip süresi 7 ay, en uzun takip süresi ise 91 aydır.

Tedavi sonrası 5 hastada (%11) lokal nüks, 8 hastada (%17) bölgesel nüks, 2 hastada (%4) ikinci primer kanser olarak akciğer ve mesane kanseri görülmüştür. Bir hastada akciğer kanserine bağlı beyin metastazı görülmüştür. Diğer hastalarda uzak organ metastazı görülmemiştir.

Tedavi sonrası bir hasta akciğer kanserine bağlı beyin metastazı nedeni ile, 9 hasta larenks kanserinin lokal ve bölgesel nüksü nedeni ile kaybedilirken bir hasta KOAH ve bir hastada enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir.

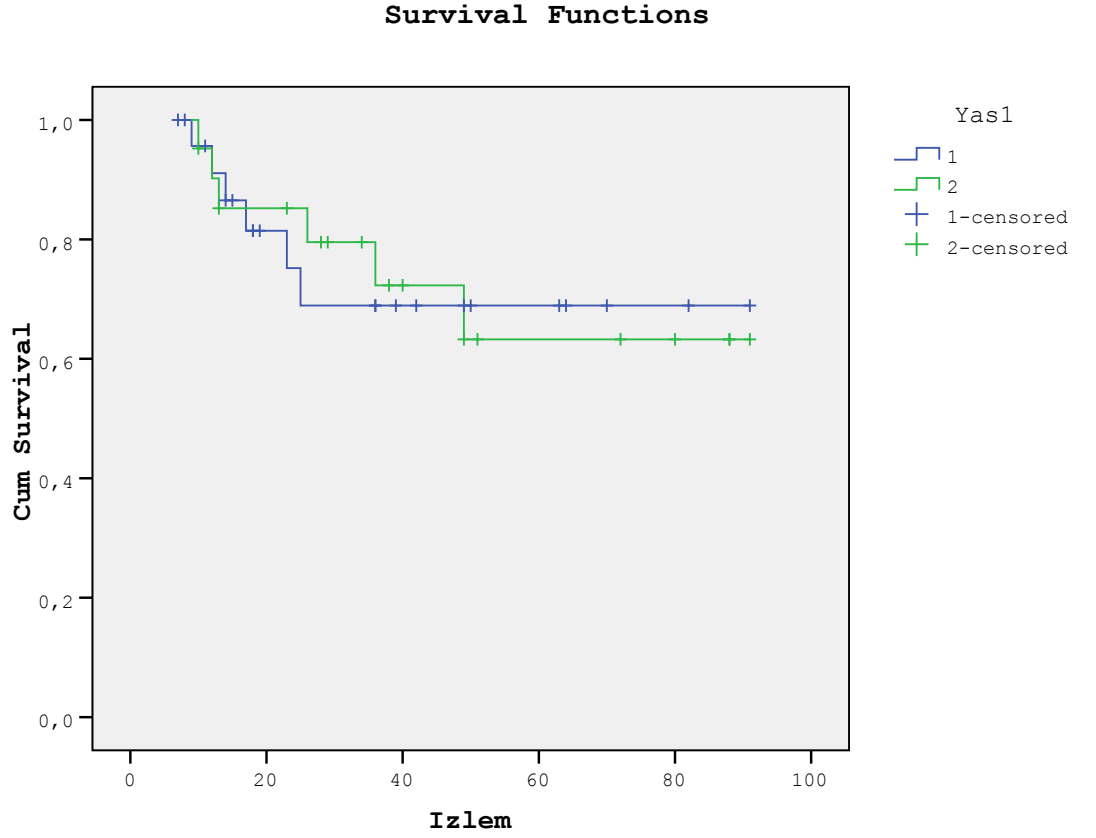
Sağkalım:

Tüm olgularda 1 yıllık genel sağkalım 91 ± 4 , 2 yıllık genel sağkalım 80 ± 6 , 5 yıllık genel sağkalım 66 ± 8 ve ortalama sağkalım 68 ± 6 olarak tespit edilmiştir. Sağkalım süreleri 9 ay ile 88 ay arasında değişmektedir (Şekil 2).



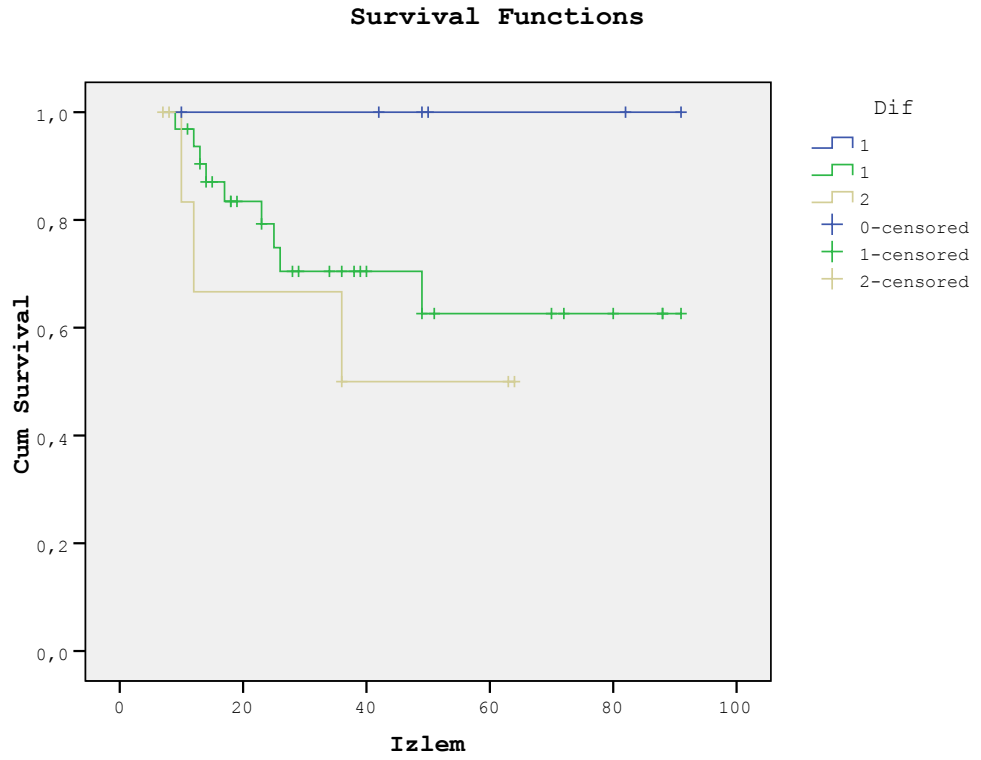
Şekil 2. Genel sağkalım

Yaşları 60 ve yukarısında olan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım 75 ± 10 , 60 yaş altında olan hastalarda 85 ± 8 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile 69 ± 11 (n=25) ve 63 ± 13 (n=21) olarak bulunmuştur (p=0.983) (Şekil 3).



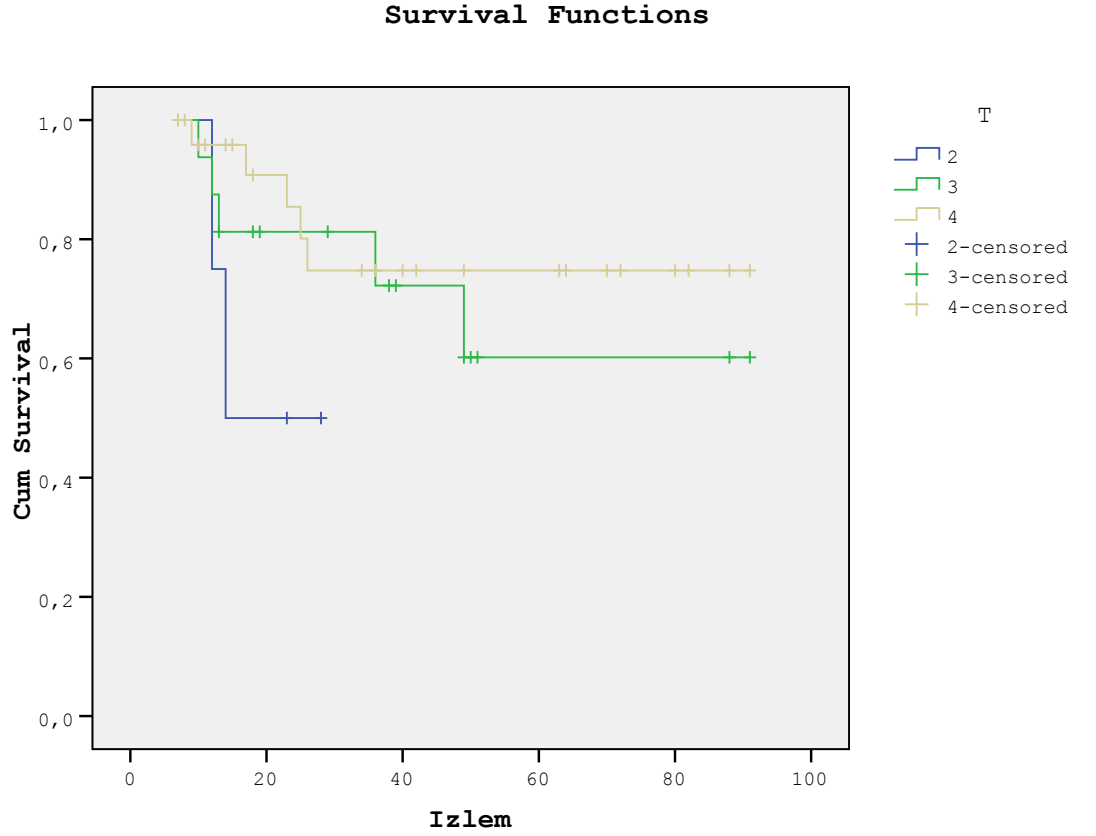
Şekil 3. Yaşa göre genel sağkalım (1: ≥ 60 yaş, 2: < 60 yaş)

Tümör diferansiyasyonu iyi derecede olan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım %100, orta derecede olan hastalarda %79±8 ve kötü derecede olan hastalarda %67±19 olarak bulundu. 5 yıllık genel sağkalım oranları ise sırasıyla %100 (n=6), %63±11 (n=32) ve %50±20 (n=8) olarak bulunmuştur (p=0.197) (Şekil 4).



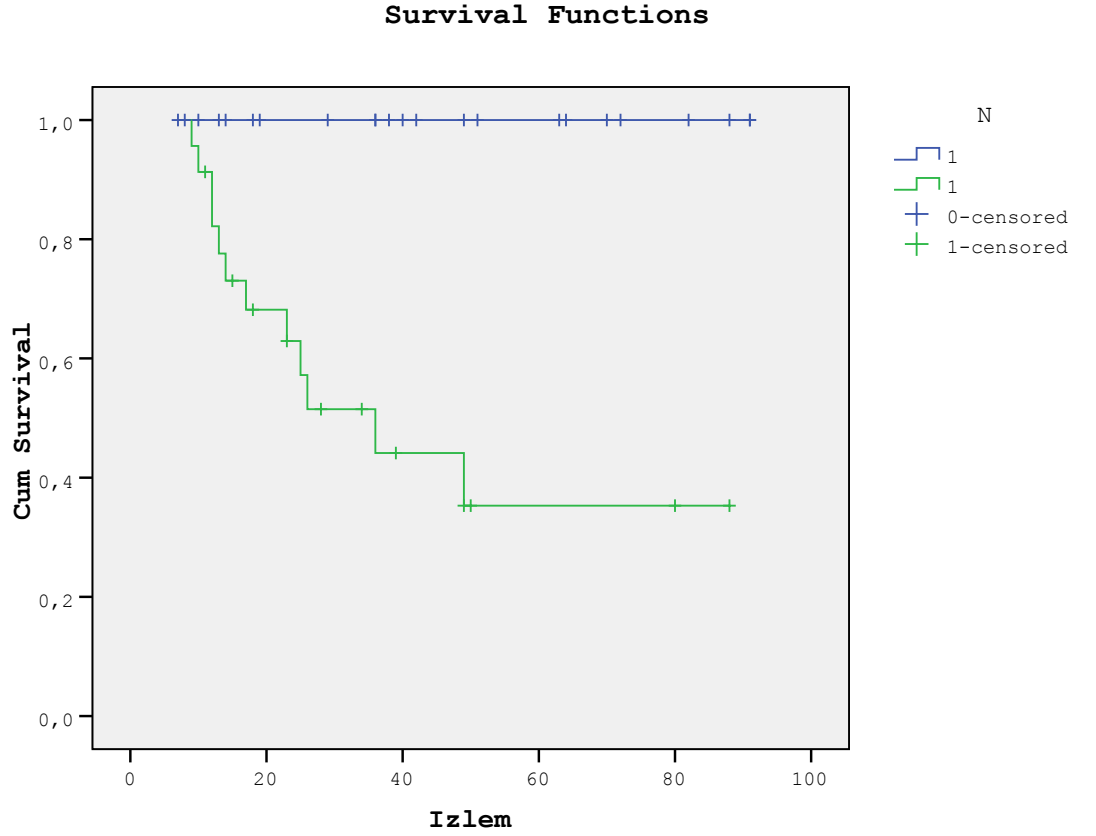
Şekil 4. Tümör diferansiyasyon derecesine göre genel sağkalım (0: iyi derecede diferansiyasyon, 1: orta derecede diferansiyasyon, 2: az derecede diferansiyasyon)

T2 hastalarda 2 yıllık genel sağkalım % 50±25, T3 hastalarda 2 yıllık genel sağkalım %81±10 ve T4 hastalarda 2 yıllık genel sağkalım %85±8 olarak bulundu. 5 yıllık genel sağkalım oranları ise sırası ile T2 de %50±25 (n=4) T3 de %60±14.9 (n=16) ve T4 de %75±10 (n=26) olarak tespit edilmiştir (p=0.262) (Şekil 5).



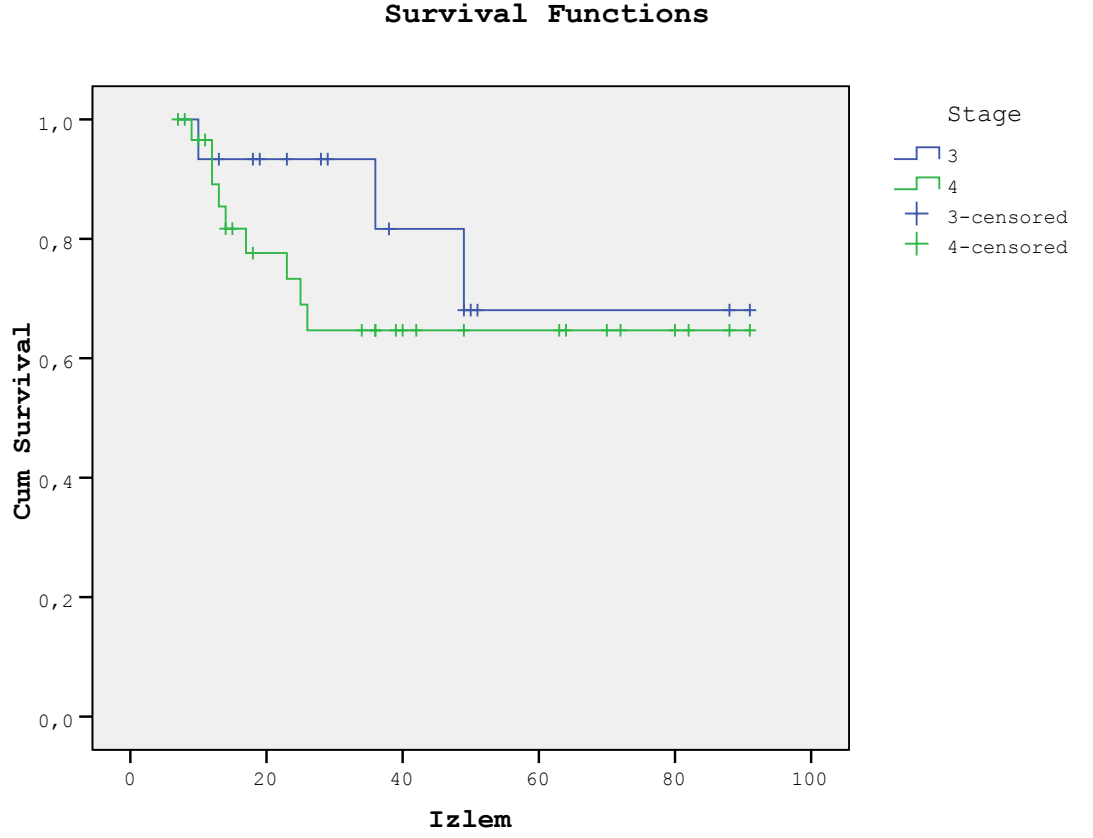
Şekil 5. Tümör T evresine göre genel sağkalım (2: T2, 3: T3, 4:T4)

Lenf nodu durumu ele alındığında N0 hastalarda 2 yıllık genel sağkalım %100, N pozitif hastalarda %63±11 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları ise sırasıyla %100 (n=23) ve %35±12 (n=23) olarak bulunmuştur (p=0.0001) (Şekil 6). Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.



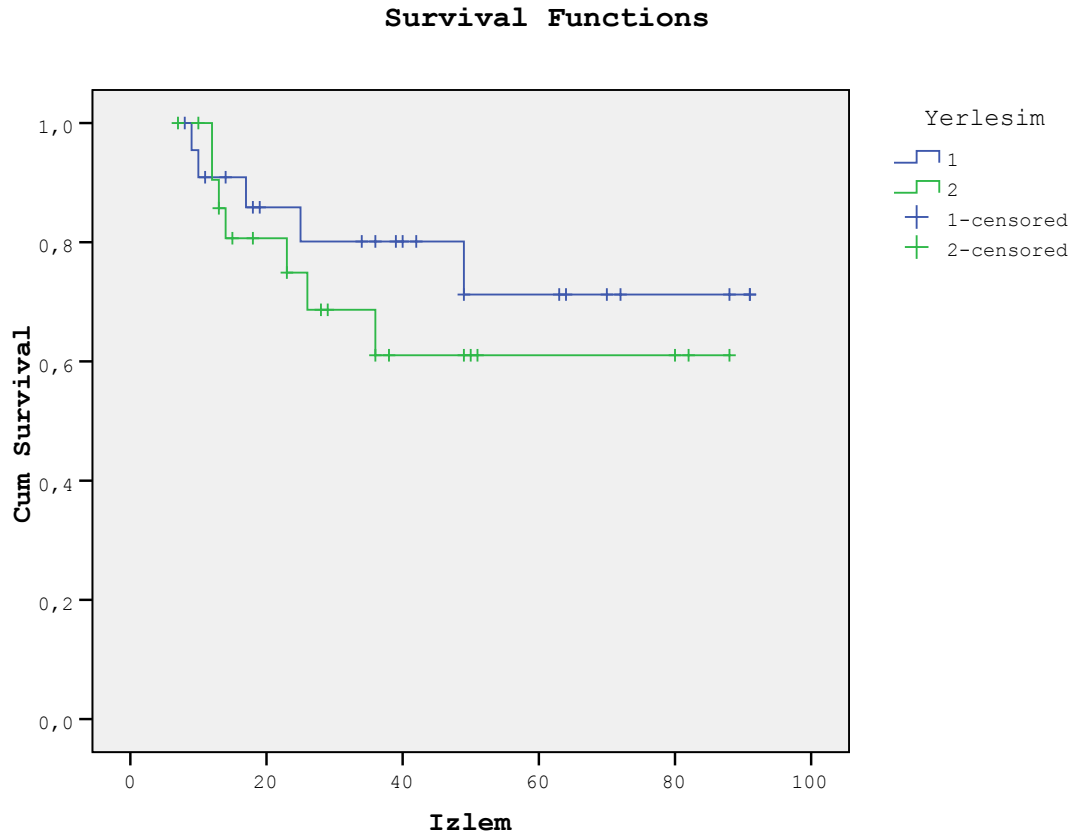
Şekil 6. Lenf nod tutulumuna göre genel sağkalım (0: Lenf nod tutulumu olmayan, 1: Lenf nod tutulumu mevcut olan)

Evre III hastalarda 2 yıllık genel sağkalım 93 ± 6 , Evre IV hastalarda 2 yıllık genel sağkalım 73 ± 9 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları ise sırasıyla 68 ± 16 (n=15) ve 65 ± 10 (n=31) olarak tespit edilmiştir (p=0.397) (Şekil 7).



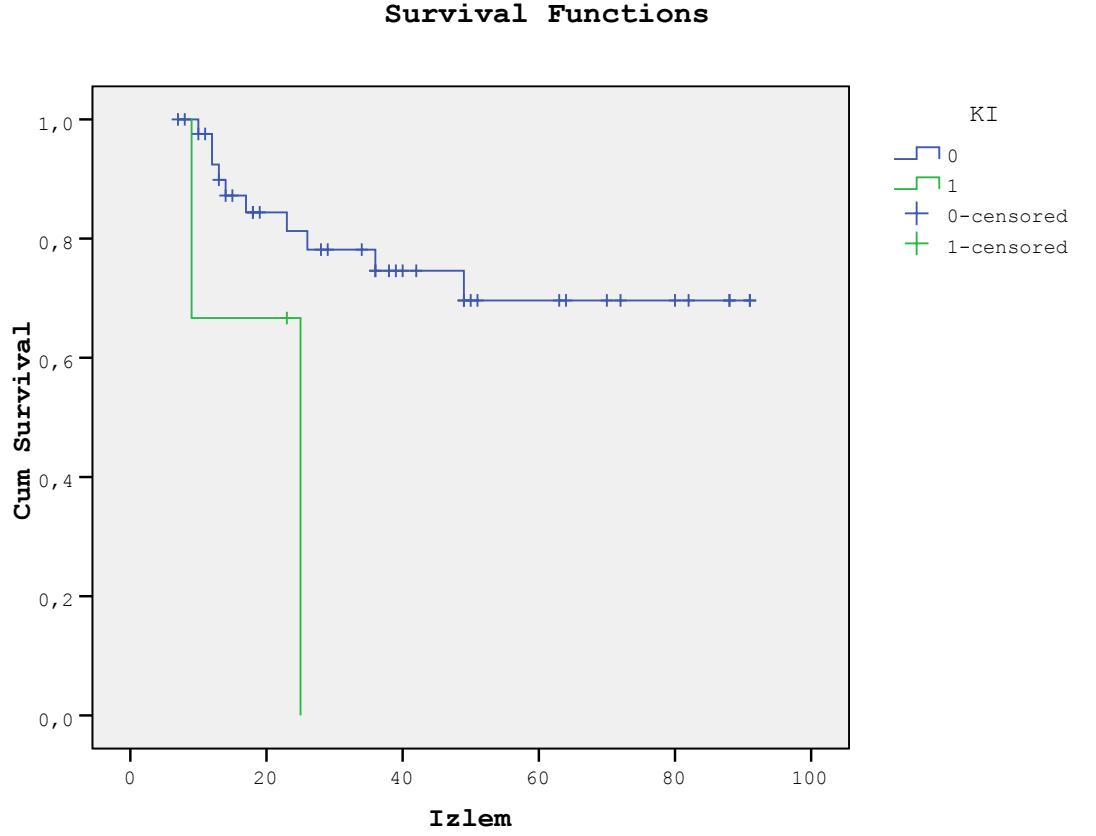
Şekil 7. Tümör evresine göre genel sağkalım (3: Evre III, 4: Evre IV)

Tümörün yerleşim yerine göre glottik yerleşimi olan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım % 86±8, supraglottik hastalarda %75±10 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları ise sırası ile %71±12 (n=23), ve %61±12 (n=23) olarak bulunmuştur (p=0.445) (Şekil 8).



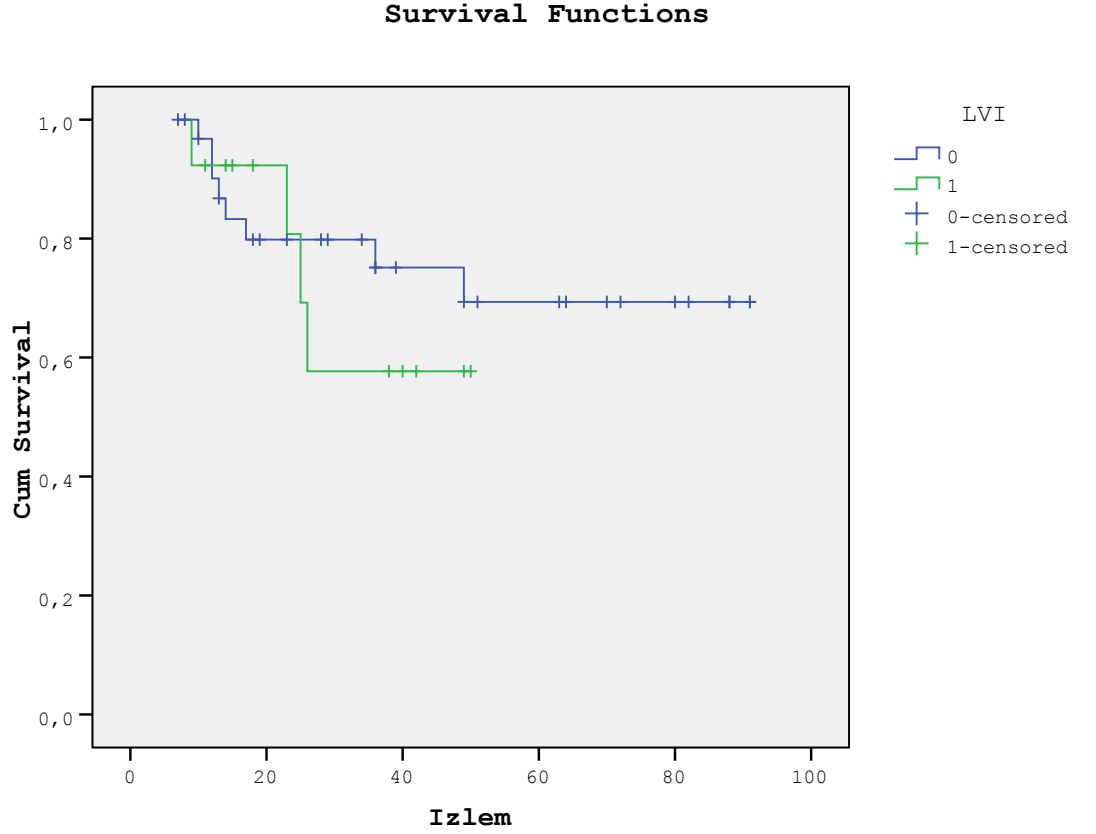
Şekil 8. Tümör yerleşim bölgesine göre genel sağkalım (1: glottik, 2: supraglottik)

Lenf nodu kapsül invazyonu mevcut olan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım %67±27, kapsül invazyonu olmayan hastalarda %75±7 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları ise sırasıyla %0 (n=3) ve %70±8 (n=43) olarak bulunmuştur (p=0.026) (Şekil 9). Lenf nodu kapsül invazyonu olan hastalar ile kapsül invazyonu olmayan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.



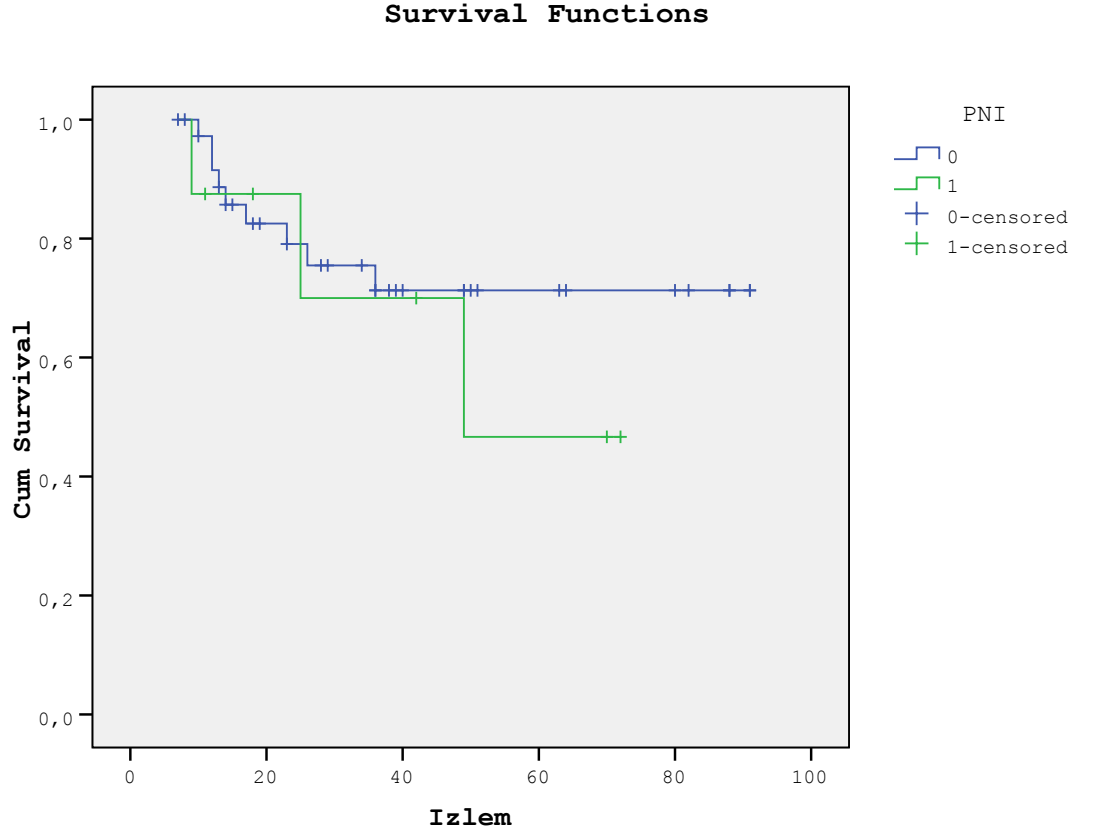
Şekil 9. Kapsül invazyon durumuna göre genel sağkalım (0: Kapsül invazyonu olmayanlar, 1: Kapsül invazyonu olanlar)

Lenfovasküler invazyonu mevcut olan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım %81±13 iken lenfovasküler invazyonu olmayan hastalarda %80±7 idi. 5 yıllık genel sağkalım oranları ise sırasıyla %58±17 (n=13) ve %69±10 (n=33) olarak bulunmuştur (p=0.559) (Şekil 10).



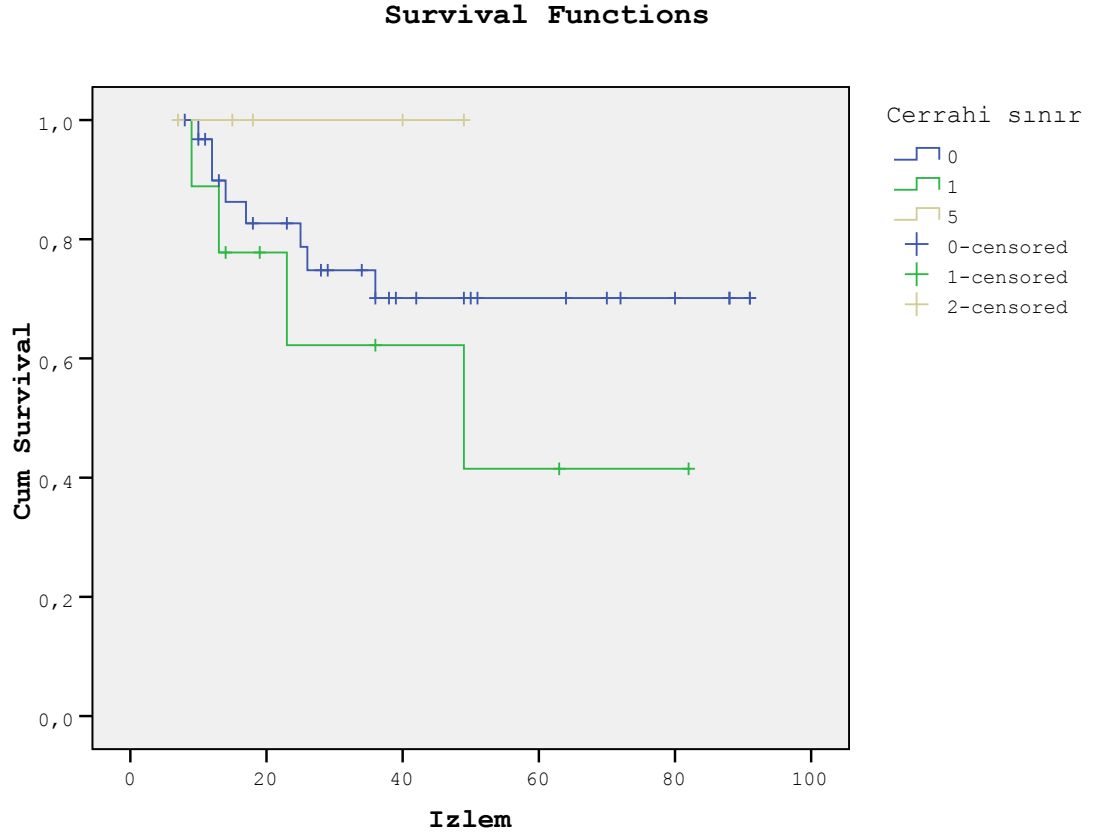
Şekil 10. Lenfovasküler invazyon durumuna göre genel sağkalım (0: Lenfovasküler invazyonu olmayanlar, 1: Lenfovasküler invazyonu olanlar)

Perinöral invazyonu olmayan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım % 79.1±7.1, perinöral invazyonu mevcut olan hastalarda % 87.5±11.7 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları ise sırası ile % 71.3±8.3 (n=38) ve % 46.7±22.6 (n=8) olarak bulunmuştur (p=0.462).



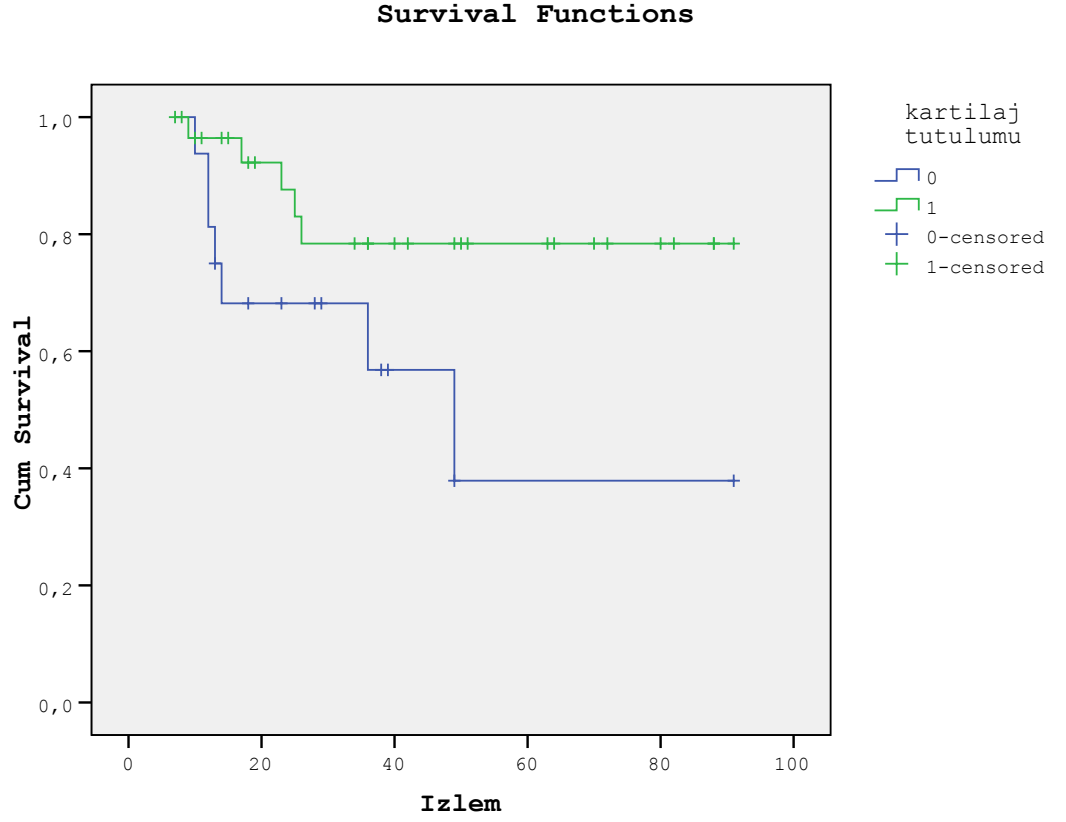
Şekil 11. Perinöral invazyon durumuna göre genel sağkalım (0: Perinöral invazyonu olmayanlar, 1: Perinöral invazyonu mevcut olanlar)

Cerrahi sınırı temiz olan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım % 82.7±7.1, cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda % 62.2±17.8, cerrahi sınırı yakın olan hastalarda %100 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları ise sırası ile % 70.1±9.0 (n=32), % 41.5±20.7 (n=9) ve %100 (n=4) olarak bulunmuştur (p=0.281).



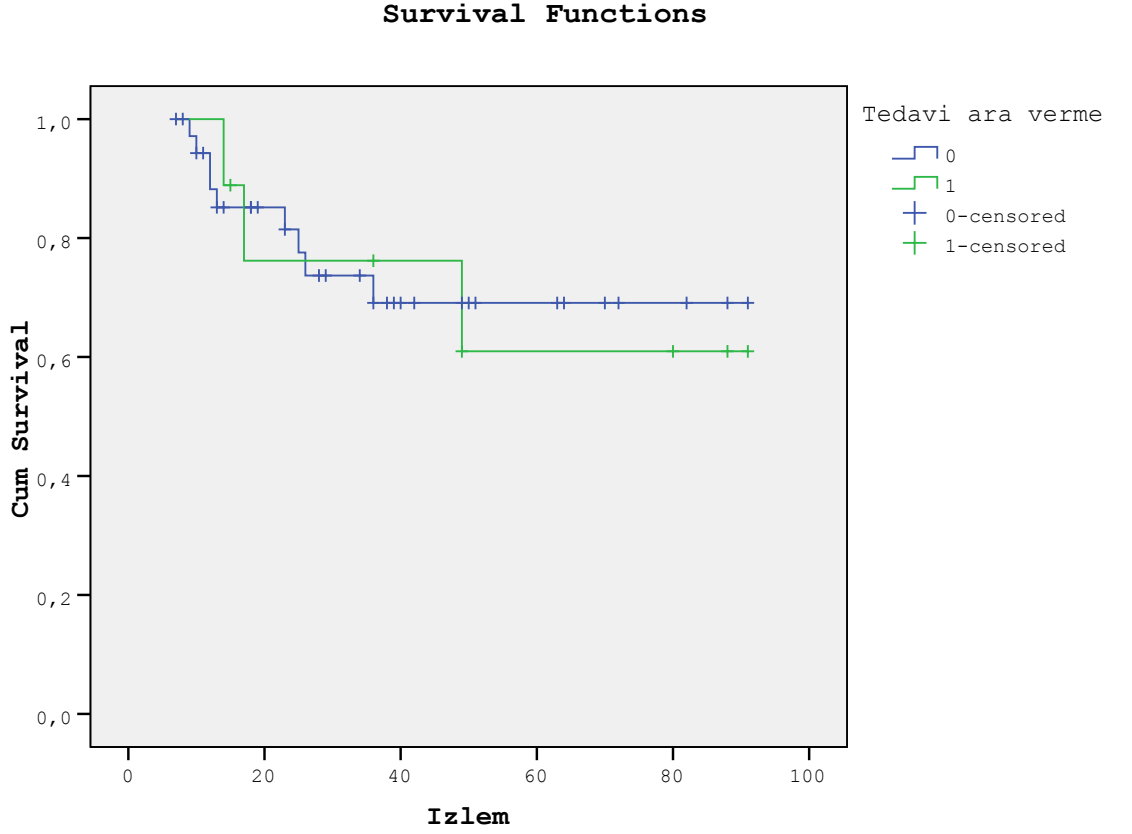
Şekil 12. Cerrahi sınır durumuna göre genel sağkalım (0: Cerrahi sınır temiz, 1: Cerrahi sınır pozitif, 2: cerrahi sınır yakın)

Kartilaj invazyonu durumunda 2 yıllık genel sağkalım % 87.6±6.7, kartilaj invazyonu olmayan hastalarda % 68.2±11.8 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları % 78.4±8.6 (n=30) ve % 37.9± 18.2 (n=16) olarak bulunmuştur (p=0.047).



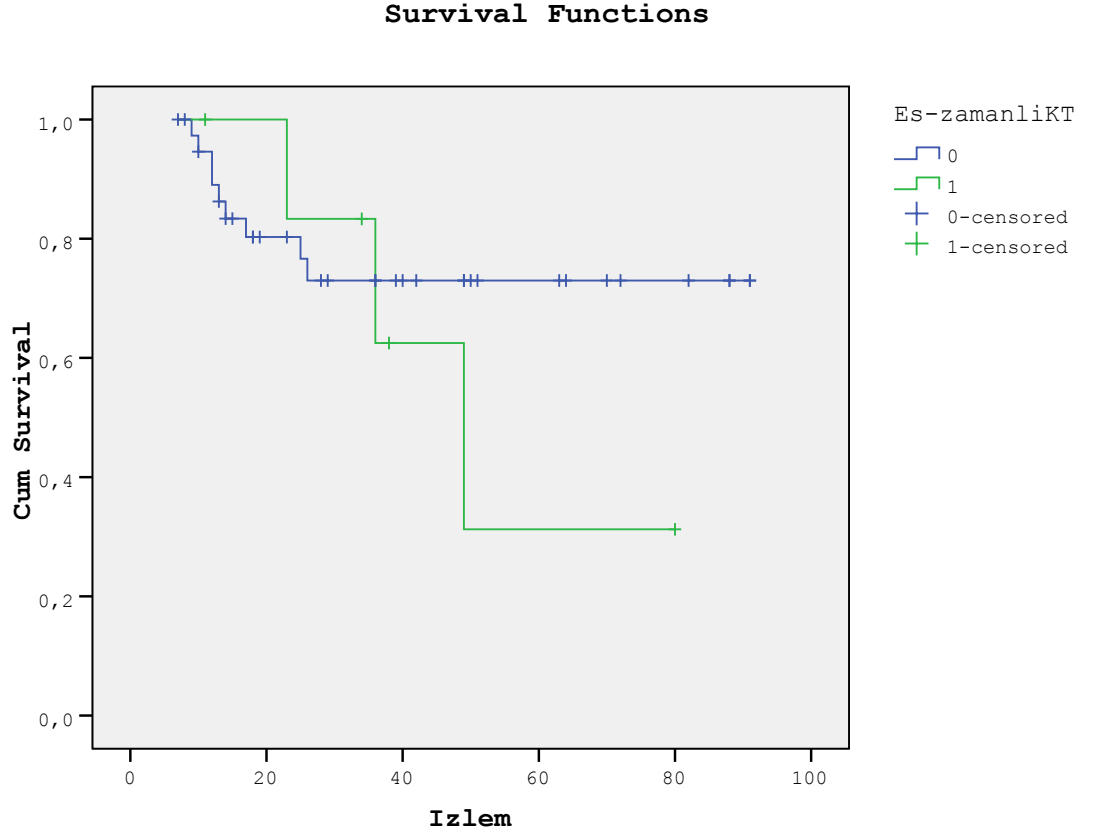
Şekil 13. Kartilaj invazyon varlığına göre genel sağkalım (1: Kartilaj invazyon var, 0: Kartilaj invazyon yok)

Radyoterapiye ara veren hastalarda 2 yıllık genel sağkalım % 76.2±14.8, ara vermeyen hastalarda % 81.5±6.9 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile % 61±18.1 (n=9) ve % 69.1±8.8 (n=37) olarak bulunmuştur (p=0.907).



Şekil 14. Radyoterapiye ara verme durumuna göre genel sağkalım (0: Radyoterapiye ara vermeyenler, 1: Radyoterapiye ara verenler)

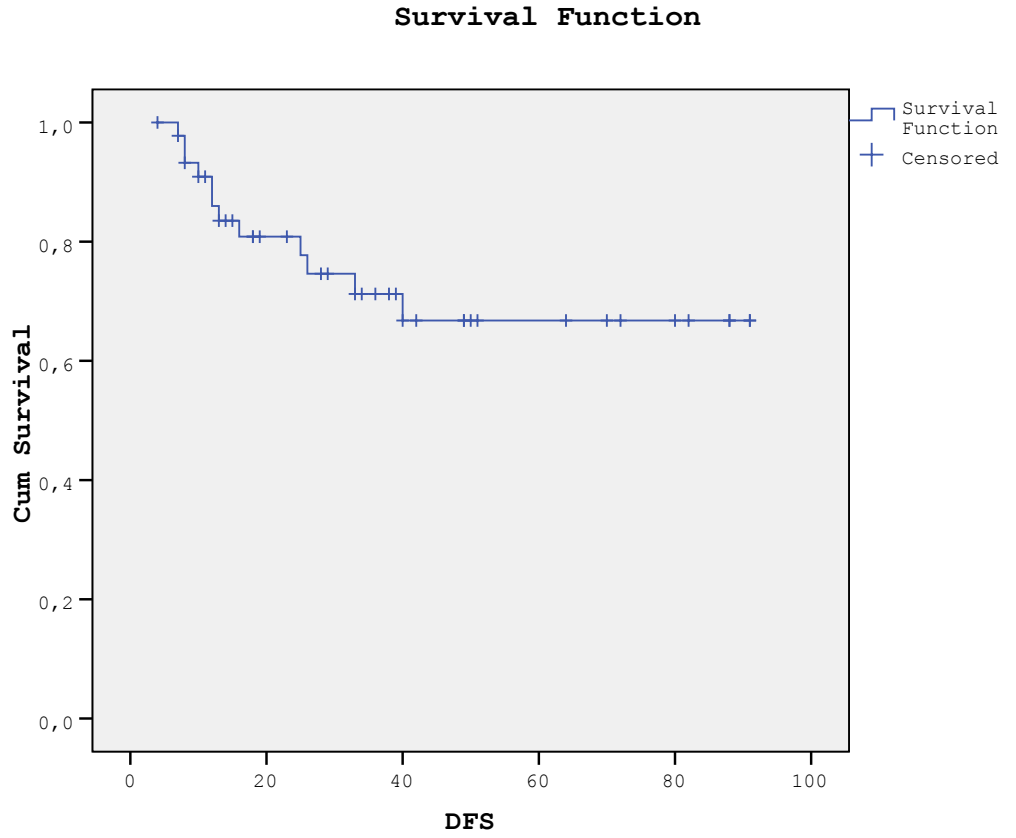
Radyoterapi ile eşzamanlı kemoterapi uygulanan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım % 83.3±15.2, uygulanmayan hastalarda % 80.3±6.2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları % 31.3±24.5 (n=7) ve % 73±7.8 (n=39) olarak bulunmuştur (p=0.452).



Şekil 15. Eşzamanlı kemoterapi uygulamasına göre genel sağkalım (0: Kemoterapi uygulanmayan 1: Kemoterapi uygulanan)

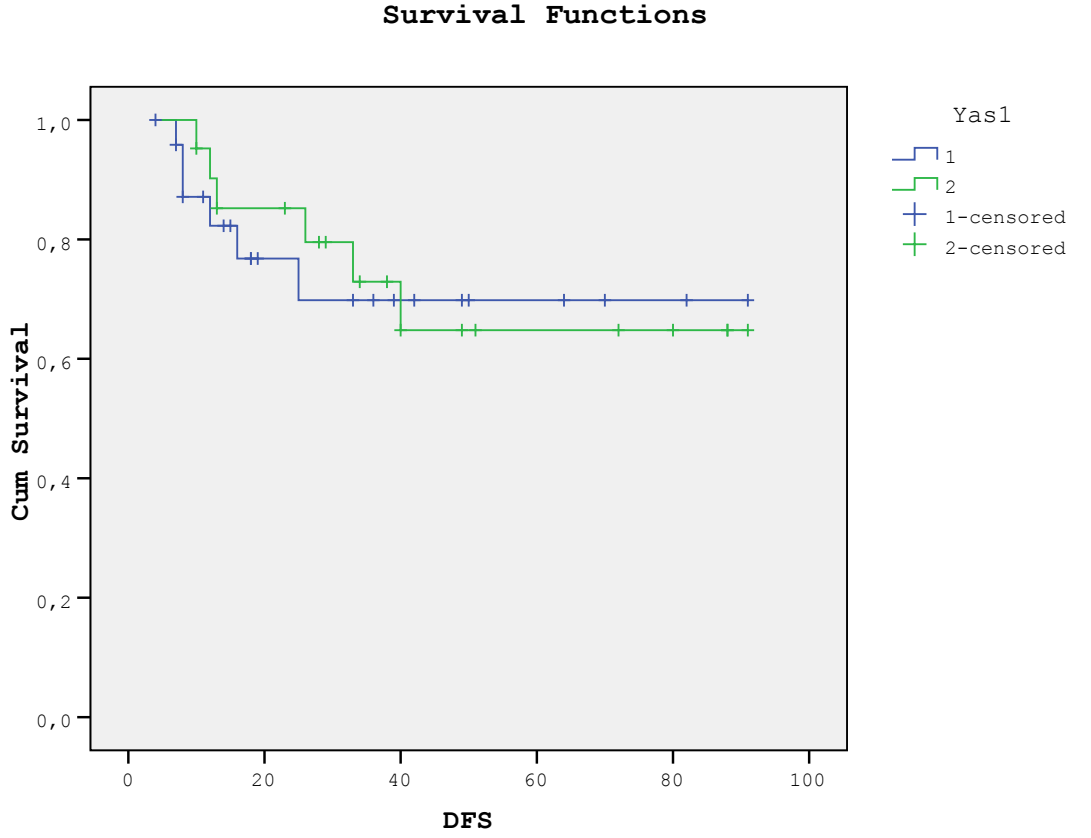
Hastaliksız sağkalım:

Hastaliksız sağkalım süresi 7 ile 91 ay arasında değişmekte olup ortalama 67.34 ± 5.72 aydır.



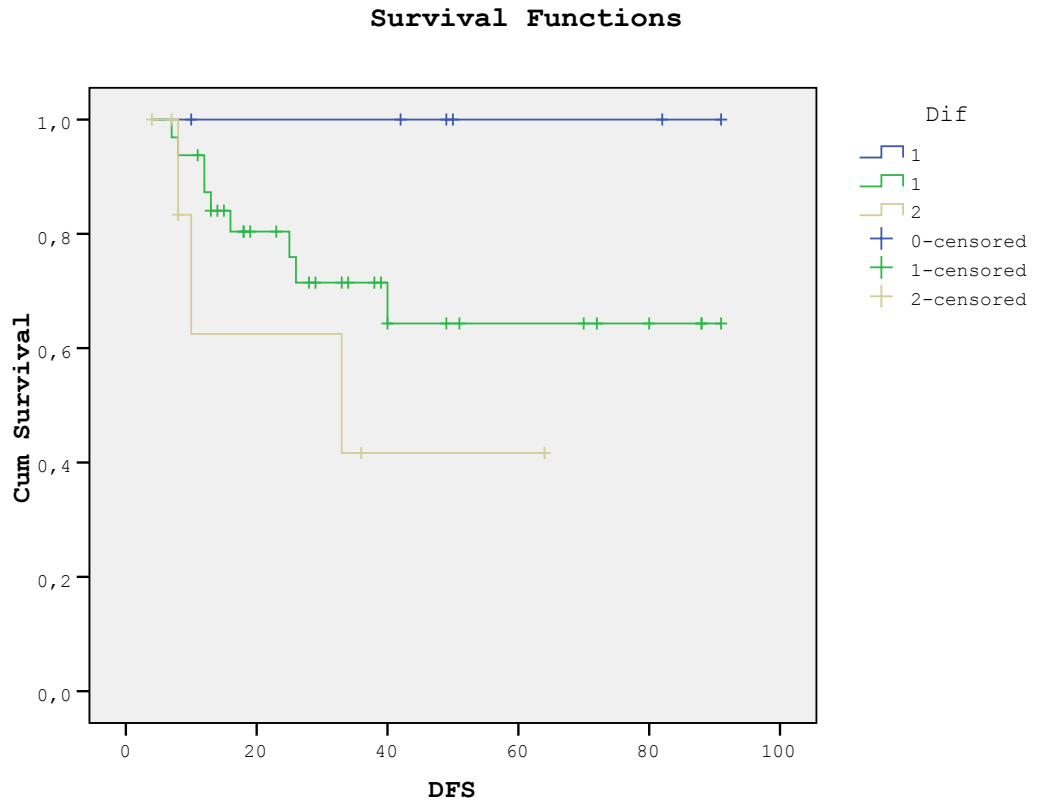
Şekil 16. Hastaliksız sağkalım

Yaş 60 ve üstü olanlarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 76.8±9.2, 60 yaş altı olan hastalarda % 85.2±7.9, ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları sırası ile % 69.8±10.7 (n=25) ve % 64.8±12.1 (n=21) olarak bulunmuştur (p=0.856).



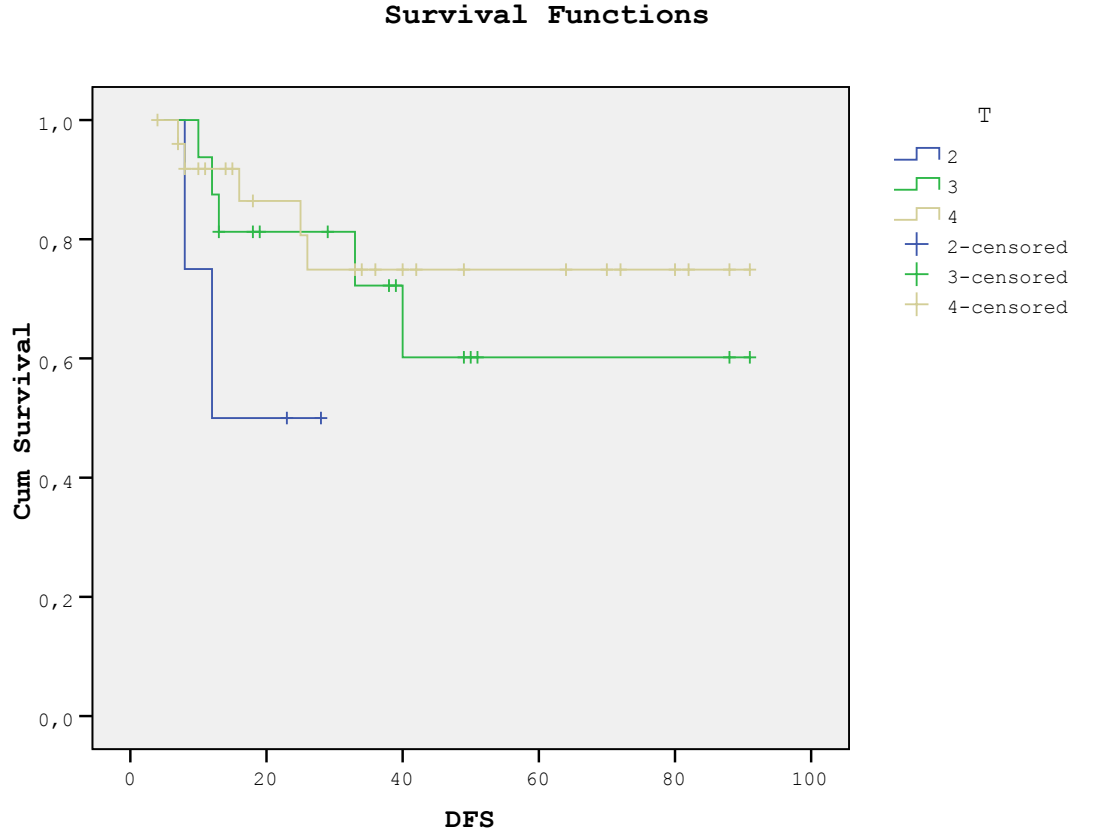
Şekil 17. Yaşa göre hastaliksız sağkalım (1: ≥60 yaş, 2: <60 yaş)

Tümör diferansiyasyonu iyi derecede olan hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 100, orta derecede olan hastalarda % 80.4±7.2, kötü derecede olan hastalarda % 62.5±21.3 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları sırası ile % 100 (n=6), % 64.3±10.4 (n=32) ve % 41.7±22.2 (n=8) olarak bulunmuştur. (p=0.114).



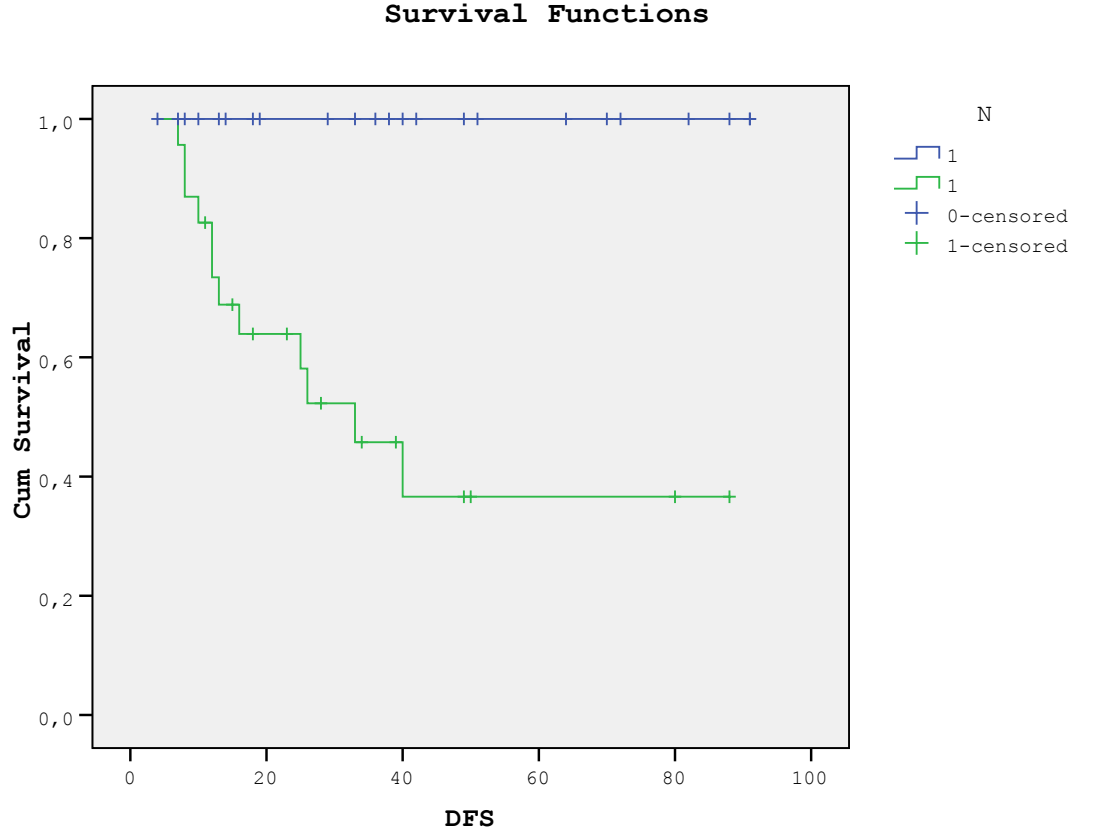
Şekil 18. Tümör diferansiyasyon derecesine göre hastaliksız sağkalım (0: iyi derecede diferansiyasyon, 1: orta derecede diferansiyasyon, 2: az derecede diferansiyasyon)

T2 hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 50.0±25, T3 hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 81.3±9.8, T4 hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 86.4±7.4 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise sırası ile T2 de % 50±25 (n=4) T3 de % 60.2±14.9 (n=16) ve T4 de % 74.9±9.9 (n=26) olarak tespit edilmiştir. (p=0.242).



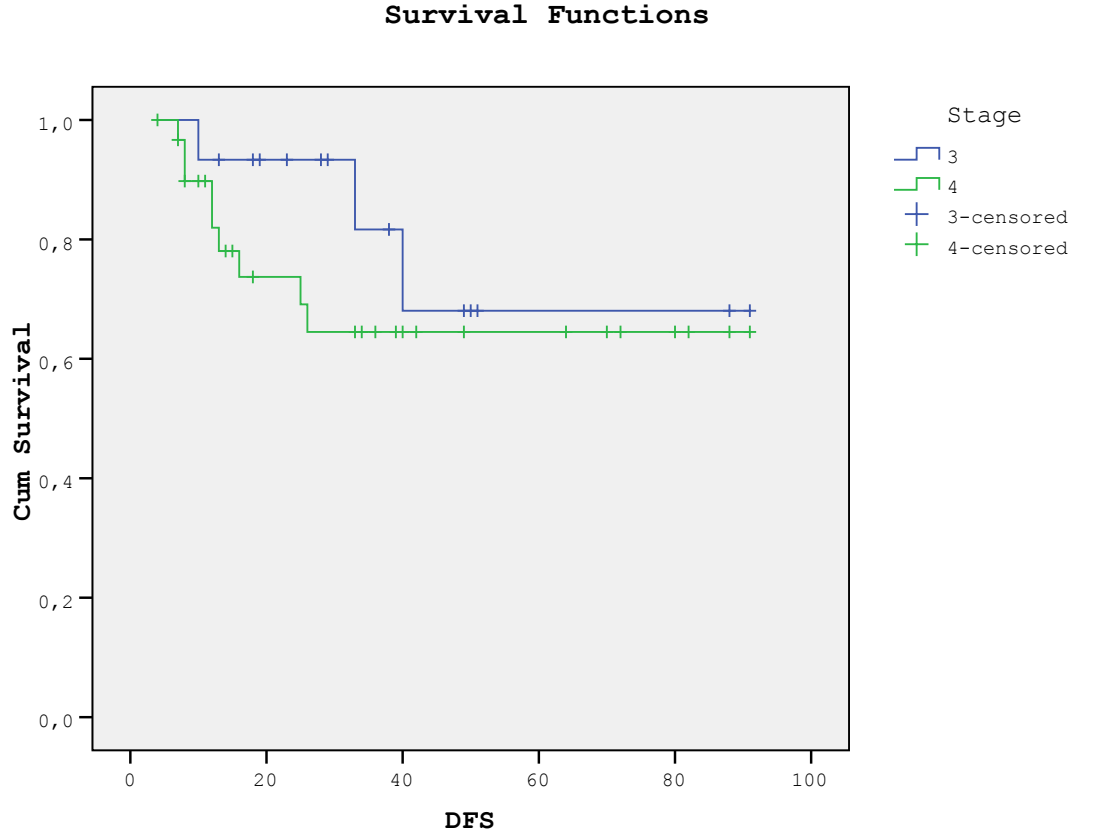
Şekil 19. Tümör T evresine göre hastaliksız sağkalım (2: T2, 3: T3, 4:T4)

Lenf nodu durumu ele alındığında N0 hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım %100, N+ hastalarda % 63.9±10.3 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise sırası ile % 100 (n=23), % 36.6±12.4 (n=23) ve olarak bulunmuştur (p=0.000).



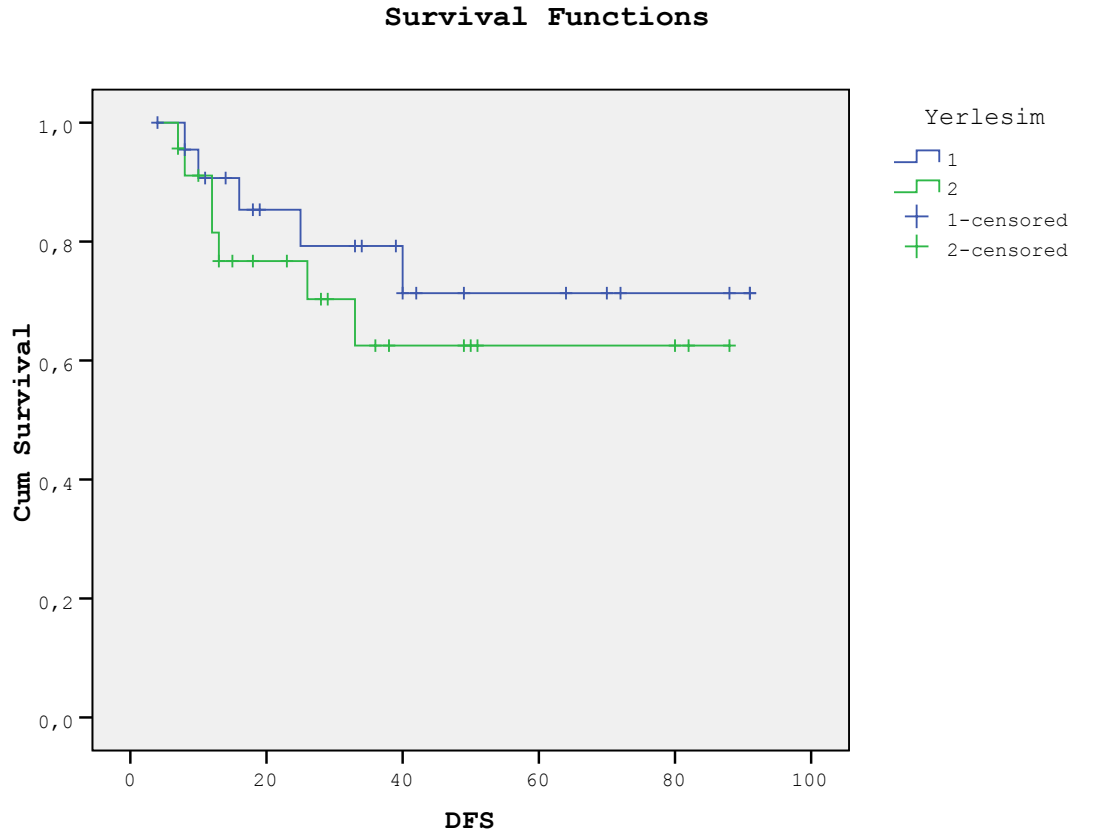
Şekil 20. Lenf nod tutulumuna göre hastaliksız sağkalım (0: Lenf nod tutulumu olmayan, 1: Lenf nod tutulumu mevcut olan)

Evre III hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 93.3±6.4, Evre IV hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 73.7±8.6 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise sırası ile % 68.1±16.1 (n=15) ve % 64.5±9.7 (n=31) olarak tespit edilmiştir. (p=0.367).



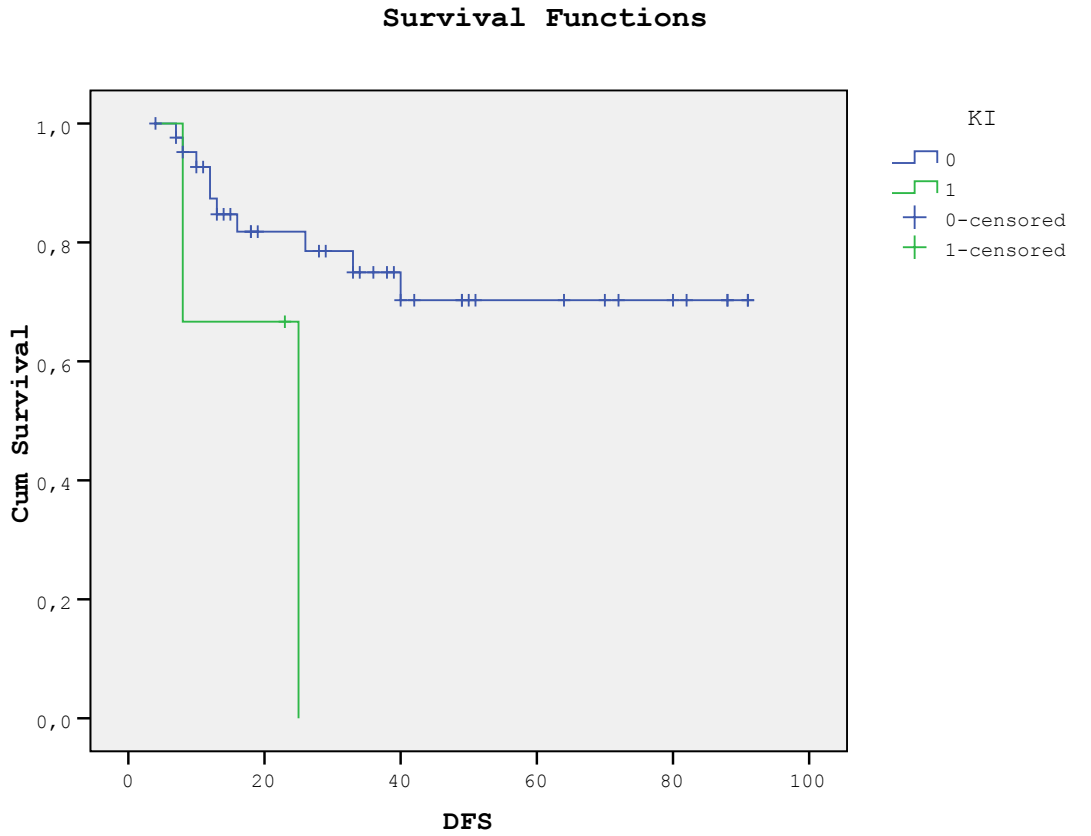
Şekil 21. Tümör evresine göre hastaliksız sağkalım (3: Evre III, 4: Evre IV)

Tümörün yerleşim yerine göre glottik yerleşimi olan hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 85.3±7.9, supraglottik hastalarda % 76.7±9.1 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise sırası ile % 71.3±11.3 (n=23), ve % 62.5±11.8 (n=23) olarak bulunmuştur (p=0.441).



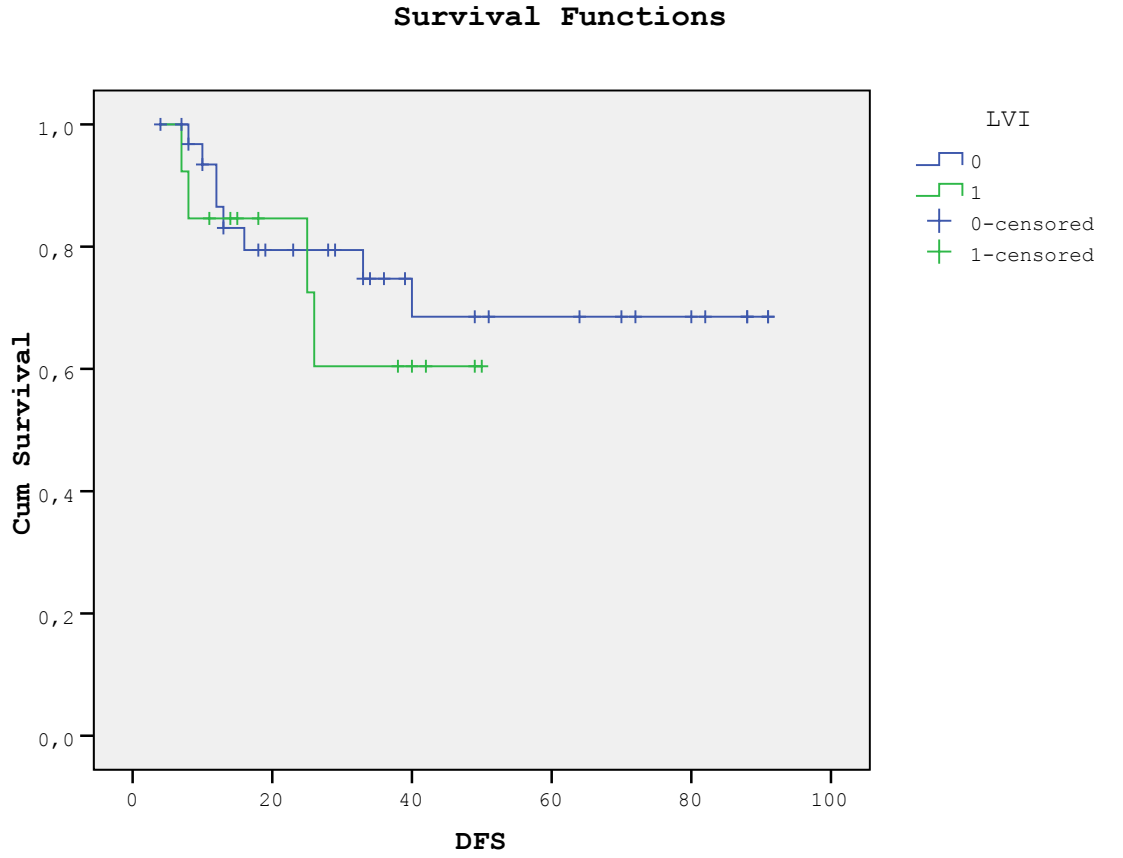
Şekil 22. Tümör yerleşim bölgesine göre genel sağkalım (1: glottik, 2: supraglottik)

Lenf nod kapsül invazyonu mevcut olan hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 66.7 ± 27.2 , kapsül invazyonu olmayan hastalarda % 81.8 ± 6.3 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise sırası ile % 0 (n=3) ve % 70.3 ± 8.3 (n=43) olarak bulunmuştur (p=0.034).



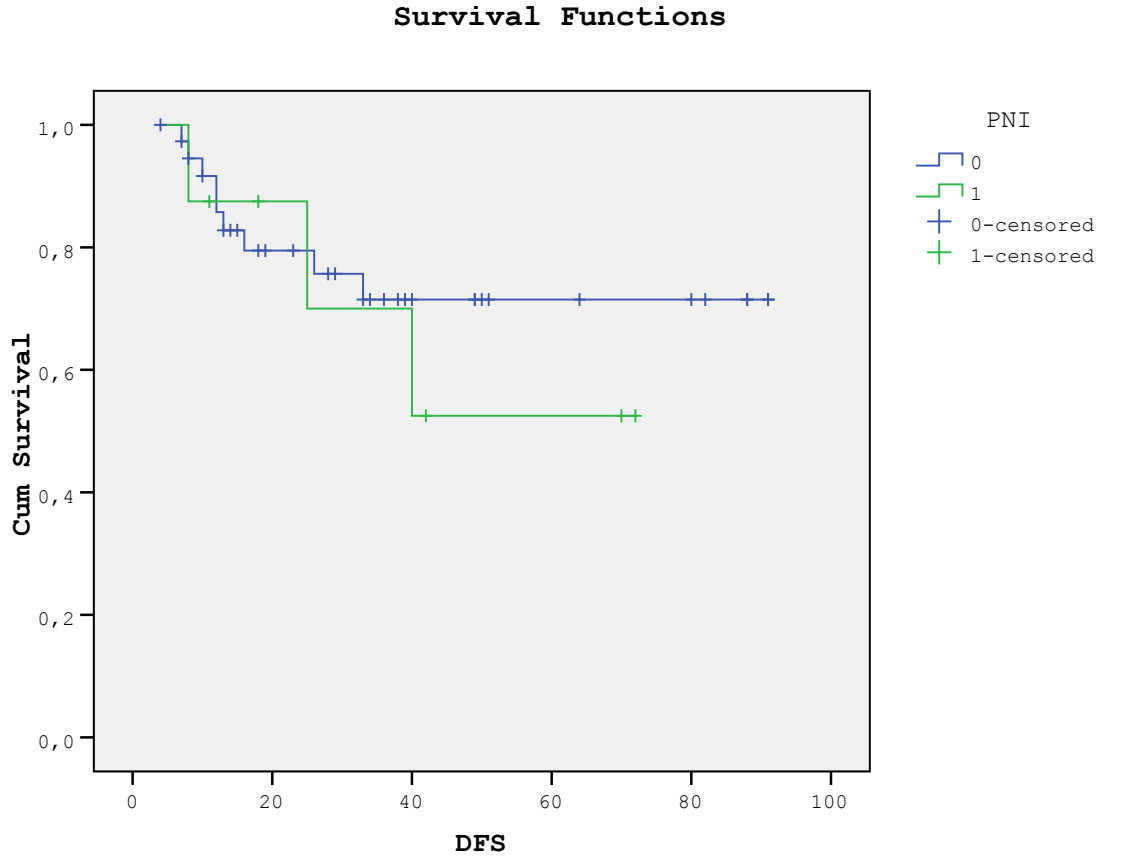
Şekil 23. Kapsül invazyon durumuna göre hastaliksız sağkalım (0: Kapsül invazyonu olmayanlar, 1: Kapsül invazyonu olanlar)

Lenfovasküler invazyonu mevcut olan hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 84.6±10, lenfovasküler invazyonu olmayan hastalarda % 79.4±7.5 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise sırası ile % 60.4±16.1 (n=13) ve % 68.5±9.7 (n=33) olarak bulunmuştur (p=0.596).



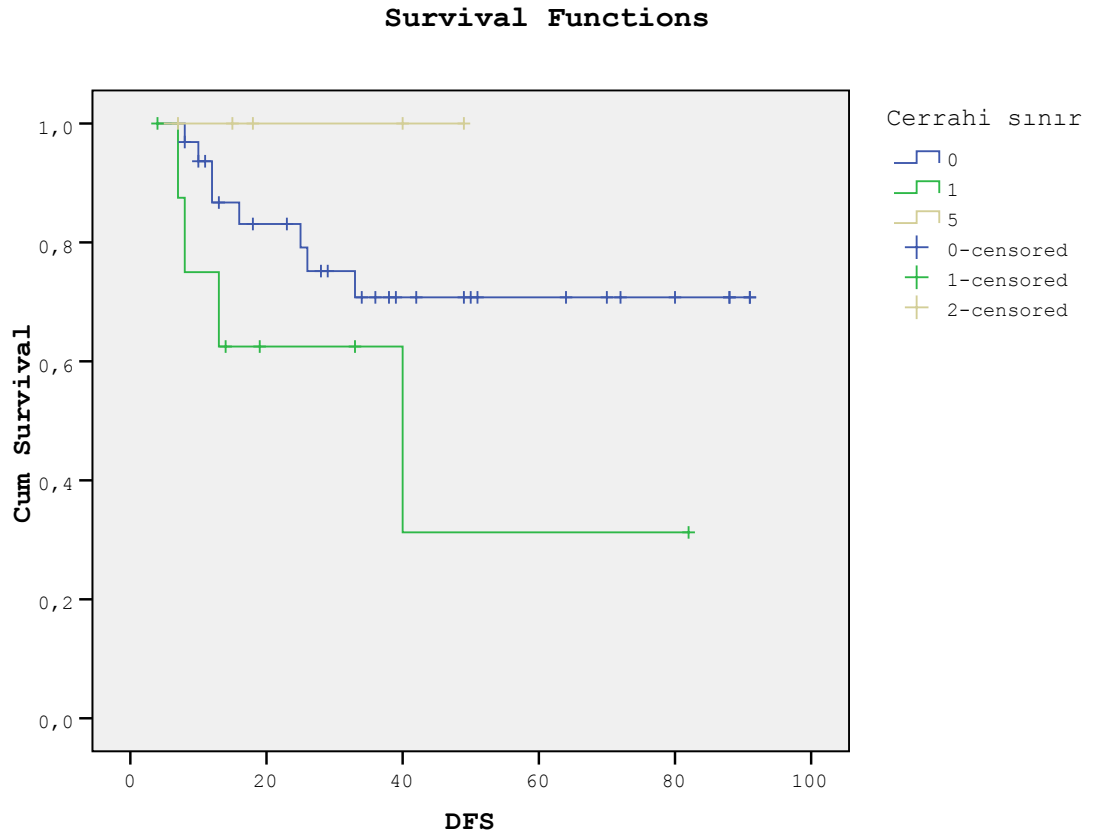
Şekil 24. Lenfovasküler invazyon varlığına göre hastaliksız sağkalım (1: Lenfovasküler invazyon var, 0: Lenfovasküler invazyon yok)

Perinöral invazyonu olmayan hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 79.5±7.0 perinöral invazyonu mevcut olan hastalarda % 87.5±11.7 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise sırası ile % 71.5±8.2 (n=38) ve % 52.5±20.4 (n=8) olarak bulunmuştur (p=0.547).



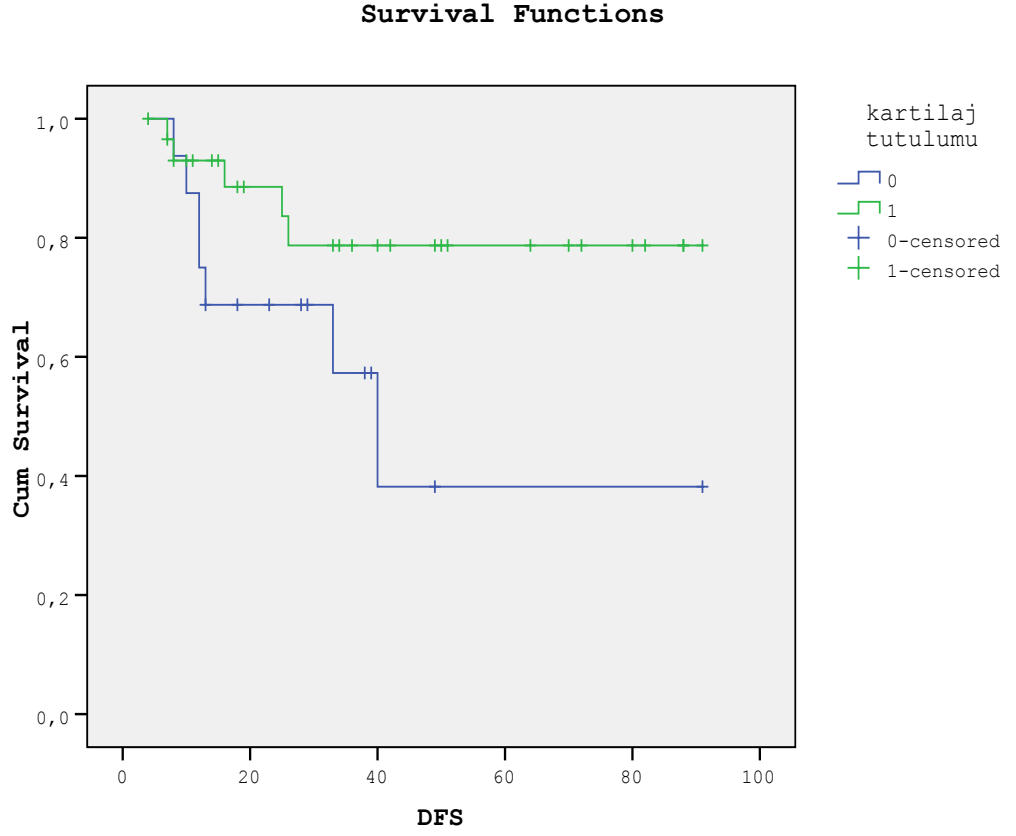
Şekil 25. Perinöral invazyon varlığına göre hastaliksız sağkalım (1: Perinöral invazyon var, 0: Perinöral invazyon yok)

Cerrahi sınırı temiz olan hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 83.1±6.9, cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda % 62.5±17.1, cerrahi sınırı yakın olan hastalarda %100 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise sırası ile % 70.8±8.8 (n=32), % 31.3±23.7 (n=9) ve %100 (n=4) olarak bulunmuştur (p=0.126).



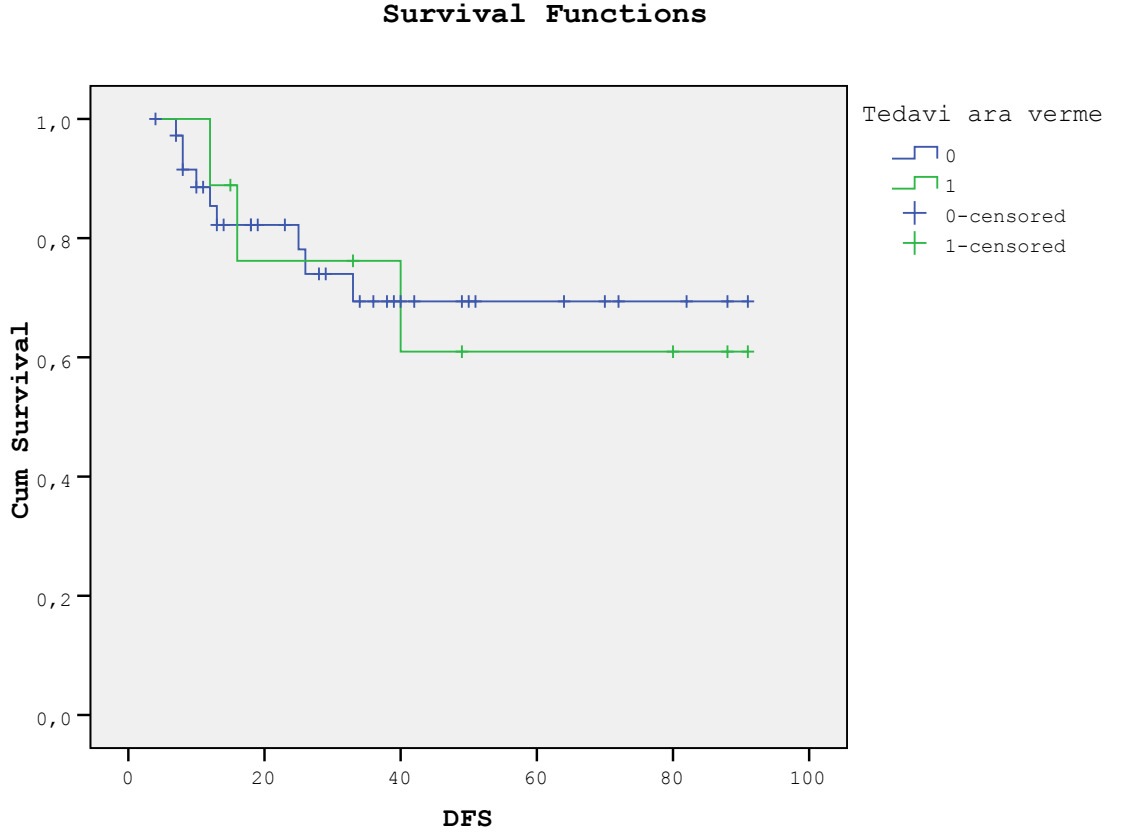
Şekil 26. Cerrahi sınır durumuna göre hastaliksız sağkalım (0: Cerrahi sınır temiz, 1: Cerrahi sınır pozitif, 2: cerrahi sınır yakın)

Kartilaj invazyonu durumunda 2 yıllık hastalısız sağkalım % 88.5±6.3, kartilaj invazyonu olmayan hastalarda % 68.8±11.6 ve 5 yıllık hastalısız sağkalım oranları % 78.7± 8.6 (n=30) ve % 38.2± 18.3 (n=16) olarak bulunmuştur (p=0.062)



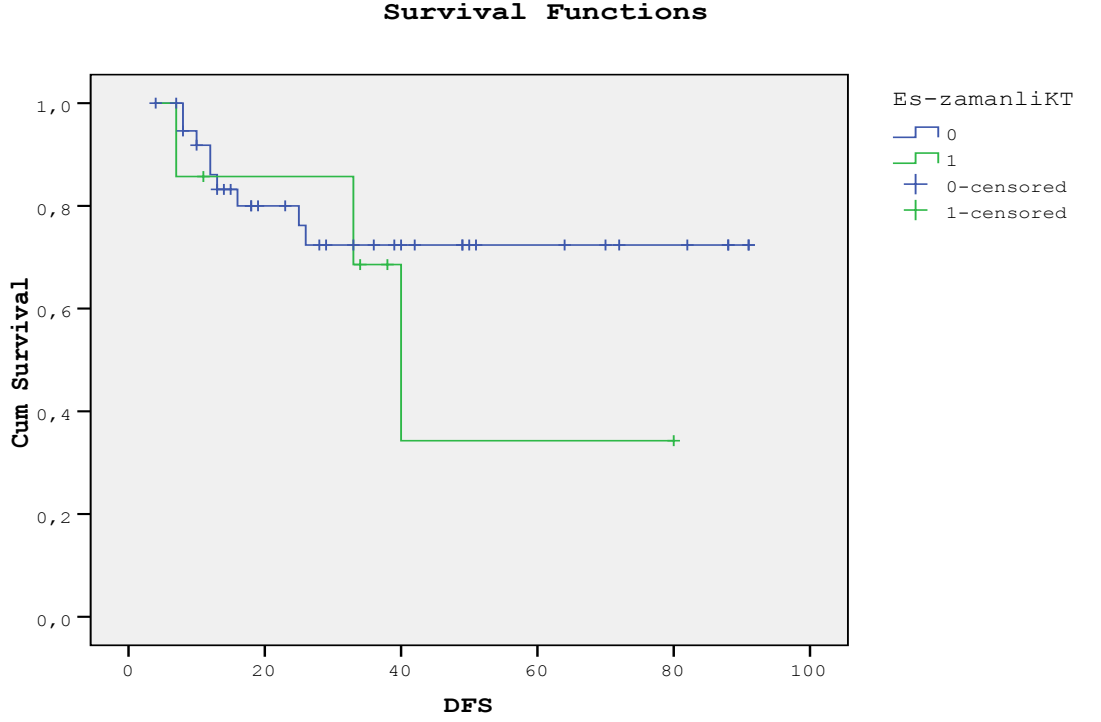
Şekil 27. Kartilaj invazyon varlığına göre hastalısız sağkalım (1: Kartilaj invazyon var, 0: Kartilaj invazyon yok)

Radyoterapiye ara veren hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 76.2±14.8, ara vermeyen hastalarda % 82.2±6.6 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları sırası ile % 61±18.1 (n=9) ve % 69.4±8.8 (n=37) olarak bulunmuştur (p=0.913).



Şekil 28. Radyoterapiye ara verme durumuna göre hastaliksız sağkalım (0: Radyoterapiye ara vermeyenler, 1: Radyoterapiye ara verenler)

Radyoterapi ile eşzamanlı kemoterapi uygulanan hastalarda 2 yıllık hastalıksız sağkalım % 85.7±13.2, uygulanmayan hastalarda % 80.0±6.8 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları % 34.3±26.0 (n=7) ve % 72.4±8 (n=39) olarak bulunmuştur (p=0.383)



Şekil 29. Eşzamanlı kemoterapi uygulamasına göre hastalıksız sağkalım (0: Kemoterapi uygulanmayan 1: Kemoterapi uygulanan)

Tek değişkenli analizde, Genel Sağkalım (GSK) ve Hastalısız Sağkalım (HSK) oranları açısından değerlendirildiğinde; N0 evresi ($p=0.0001$, $p=0.001$), kapsül invazyonu olmayan ($p=0.026$, $p=0.034$), hastalar istatistiksel anlamlı olarak daha iyi GSK ve HSK oranları göstermişlerdir. Kartilaj invazyonu olmayan ($p=0.047$) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha iyi GSK oranları görülürken HSK ile kartilaj invazyon varlığı arasında ilişki tespit edilememiştir ($p=0.062$). (Tablo 4)

Tablo 4: Değişkenlere göre 5 yıllık genel sağkalım (GSK) ve hastalıksız sağkalım (HSK) sonuçları

DEĞİŞKENLER	Hasta sayısı	Beş yıllık GSK ortalama±SD (%)	p (log-rank)	Beş yıllık HSK ortalama±SD (%)	p (log-rank)
Yaş					
≥60	25	69±11	0.983	70±11	0.856
<60	21	63±13		65±12	
Diferansiasyon					
İyi	6	100	0.197	100	0.114
Orta	32	63±11		64±10	
Az	8	50±20		42±22	
T evresi					
T2	4	50±25	0.262	50±25	0.242
T3	16	60±15		60±15	
T4	26	75±10		75±10	
N evresi					
N0	23	100	0.0001	100	0.0000
N+	23	35±12		37±12	
Evre					
III	15	68±16	0.397	68±16	0.367
IV	31	65±10		65±10	
Supraglottik	23	61±12	0.445	63±12	0.273
Glottik	23	71±12		71±11	
Kartilaj invazyonu					
Var	3	0	0.026	0	0.034
Yok	43	70±8		70±8	
Lenfo vasküler invazyon					
Var	13	56±17	0.559	69±9	0.596
Yok	33	69±10		60±16	
Perinöral invazyon					
Var	8	47±23	0.462	53± 20	0.547
Yok	38	71±8		72±8	
Cerrahi sınır					
Temiz	32	70±9	0.281	71±9	0.126
Pozitif	9	42±21		31±24	
Yakın	5	100		100	
Kartilaj tutulumu					
Var	30	78± 9	0.047	79±9	0.062
Yok	16	38± 18		38±18	
Tedaviye ara verme					
Var	9	61±18	0.907	61±18	0.913
Yok	37	69±9		69±9	
Eşzamanlı kemoterapi					
Var	7	31±25	0.452	34±26	0.383
Yok	39	73±8		72±8	

Üstte; tek değişkenli analiz sonuçları verilen olgular, cox regresyon analizi ile çok değişkenli olarak nodal evre, kapsül invazyonu ve kartilaj invazyon varlığına göre değerlendirildi. Bu veriler değerlendirildiğinde genel sağkalıma ve hastalısız sağkalıma göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken (Tablo 4 ve 5) nodal evre hem genel sağkalım ($p=0.001$, $p<0.05$) hem de hastalısız sağkalıma göre ($p=0.001$, $p<0.05$) (Tablo:4 ve 5) anlamlı sonuç vermiştir.

Tablo 5: Genel sağkalımda çok değişkenli analiz sonuçları

DEĞİŞKENLER	B	SE	Wald	df	Sig. (p)	Exp(B)
Nodal evre	<i>1.954</i>	<i>0.525</i>	<i>13.832</i>	<i>1</i>	<i>0.000</i>	<i>7.057</i>
Kapsül invazyonu	<i>0.721</i>	<i>0.860</i>	<i>0.704</i>	<i>1</i>	<i>0.401</i>	<i>2.058</i>
Kartilaj invazyonu	<i>-0.928</i>	<i>0.639</i>	<i>2.107</i>	<i>1</i>	<i>0.147</i>	<i>0.395</i>

Tablo 6: Hastalısız sağkalımda çok değişkenli analiz sonuçları

DEĞİŞKENLER	B	SE	Wald	df	Sig. (p)	Exp(B)
Nodal evre	<i>2.073</i>	<i>0.535</i>	<i>14.982</i>	<i>1</i>	<i>0.0000</i>	<i>7.946</i>
Kapsül invazyonu	<i>0.171</i>	<i>0.820</i>	<i>0.044</i>	<i>1</i>	<i>0.834</i>	<i>1.187</i>

4. TARTIŞMA

Larenks yassı epitel hücreli karsinoma tanısıyla cerrahi operasyon sonrası Kasım 2002 ile Mayıs 2010 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na başvuran ve adjuvan radyoterapi uygulanan 46 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Literatürde larenks kanseri riskinin yaşla artış gösterdiği, 40 yaş altında çok nadir görüldüğü, ortalama 60 yaşında görüldüğü bildirilmiştir ⁽⁵⁾ Çalışma grubumuzda hastaların yaş ortalaması 59 idi ve yaşları 37 ile 80 arasında değişmekteydi. 25 hasta (%54) 60 yaş ve üzeri ve 21 hasta (%46) ise 60 yaş altında idi. Kırk yaş altında bir hasta mevcuttu.

Tanı anında genel olarak lokal bölgesel yerleşimli olmaları rağmen, tedavi başarısızlıklarının çoğu lokal bölgesel hastalık özellikle de bölgesel lenf nodlarındaki hastalığı kontrol etmedeki sorunlardan kaynaklanmaktadır. Bu durumda lokal tedavilerin öne çıkmasına neden olmuştur. Cerrahi eksizyonun primer tedavide kullanımında amaç temiz bir cerrahi sınır elde etmektir. ^(5,55,56)

Rezektabl ancak lokal ileri evre baş boyun kanserlerinde yüksek yineleme oranları ile baş edebilmek için pek çok tedavi yöntemi denenmiştir. Bu hastalarda radikal cerrahi sonrası uygulanan radyoterapinin etkinliği ilk kez 1970 yılında Fletcher ve Evers tarafından tanımlanmıştır ayrıca supraklavikuler yineleme oranlarında düşürdüğünün gösterilmesinin ardından standart hale gelmiştir. ^(10,11,52,)

Adjuvant radyoterapi endikasyonları; cerrahi sınır pozitifliği, boyun yumuşak doku invazyonu, subglottik yayılım, kartilaj invazyonu, lenf nod metastazının olması, ekstrakapsüler invazyon, intravasküler tümör embolisi, mikroskopik olarak tutulmuş cerrahi sınır, perinöral invazyon ve T3 ve T4 tümör evresi olarak sayılmaktadır. ^(10,11,52,56) Kliniğimizde de postoperatif yukarıda sayılan histopatolojik durumlarda radyoterapi endikasyonu konularak hasta tedavi edilmiştir.

Larenks kanserinin tedavisinde hastaya, tümöre veya tedaviye bağlı faktörlerin prognozu etkilediği bilinmektedir. Johansen ve ark. ⁽⁵⁷⁾ çalışmasında 65 yaşından küçük olgularda ve kadınlarda daha iyi sağkalımlar elde etmiştir. Ayrıca, Nguyen Tan ve ark. ⁽⁵¹⁾ çalışmasında lokal ileri evre larenks kanserli 60 yaşından genç olgularda sağkalım daha uzun bulunmuştur. Bizim serimizde postoperatif radyoterapi gören olgularda yaş ve cinsiyetin prognostik önemi gösterilememiştir. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 59 idi ve grupta sadece iki kadın olgu bulunmaktaydı.

Yapılan çalışmalarda tümör yerleşiminin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir. Supraglottik yerleşimli tümörlerin lokal bölgesel kontrol oranlarının glottik yerleşimli olanlara göre daha kötü olduğu belirtilmektedir. ^(51,57) Glottik bölgeye nazaran supraglottik ve subglottik bölgenin submukozal lenfatiklerinin daha fazla olması bu bölge tümörlerinin lenfatik yayılım yapma riskini arttırmaktadır. Larenks kanserinin tanısında uyarıcı semptom olan ses kısıklığının glottik bölgeye göre daha geç ortaya çıkması da supraglottik ve subglottik kanserlerin daha ileri evrede tanı almasına neden olmaktadır.

Sankaranarayanan ve ark. ⁽⁵⁵⁾ çalışmasında tümörün yerleşim bölgesine göre nodal yayılım yapma olasılığı incelendiğinde supraglottik kanserlerin, glottik bölge kanserlerine göre üç kat daha fazla risk taşıdığını, ayrıca supraglottik yerleşimli tümörlerin uzak yineleme oranında daha fazla olduğu belirtmişlerdir.

Hiriykovski ve ark. ⁽⁵⁸⁾ çalışmasında aynı şekilde T2 glottik tümörlerin prognozunun T1 supraglottik tümörlerininkine benzer olduğu göstermişlerdir. Aynı çalışmada supraglottik yerleşimli tümörlerde mitotik indeks ve apoptoz oranlarının yüksek olmasının da bu kanserlerin daha agresif klinik seyir göstermesine yardımcı olabileceği savunulmaktadır.

Bizim çalışmamızda 23 hasta glottik ve 23 hasta da supraglottik yerleşimliydi. İstatiksel olarak anlamlı sağkalım saptanmasa da 5 yıllık genel sağkalım oranları glottik hastalarda %71 iken supraglottik hastalarda %61 (p=0.445) olarak bulundu. Hastalısız sağkalım oranları ise glottik hastalarda %71, supraglottik hastalarda %62 bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.441).

Tümör diferansiyasyonunun (grade) önemi yapılan çalışmalarda araştırılmış ve bazı çalışmalarda diferansiyasyon derecesi ile lokal kontrol ve sağkalım arasında ilişki gösterilmiştir. ^(59,60) Ancak bazı çalışmalarda da tam tersine tümör grade ile sağkalım ve lokal kontrol arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. ^(61,62,63,64)

Olszewski ve arkadaşları ⁽⁵⁹⁾ 137 T1 glottik kanserde sadece 7 az diferansiye karsinom olmasına karşın bunlarda nükslerin daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

Johansen LV ve ark. ⁽⁶⁰⁾ 1963-1985 yılları arasında tedavi edilen 358 T1 glottik karsinomun nüks ve sağkalımlarını histolojik differansiyasyonlarına göre karşılaştırmış az differansiye olanlarda gerek nüks ve gerekse sağkalım oranlarının daha kötü olduğunu göstermiştir.

Ancak Howell-Burke ve ark. ⁽⁶¹⁾ Terhaard ve ark ⁽⁶²⁾ Klintenberg ve ark. ⁽⁶³⁾ ve Rudoltz ve ark. ⁽⁶⁴⁾ yaptıkları çalışmalarda histolojik gradın lokal kontrol ve sağkalım üzerine bir etkisi olmadığını rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda tümör diferansiyasyonu iyi olanlarda 2 ve 5 yıllık hem genel sağkalım, hem de hastalısız sağkalım %100 olarak bulunmuştur. Orta derece diferansiye tümörlerde 2 ve 5 yıllık genel sağkalım sırasıyla % 79 ve %63 bulundu. Hastalısız sağkalım ise sırasıyla %80 ve %64 olarak tespit ettik. Kötü derecede diferansiye olan hastalarda 2 ve 5 yıllık genel sağkalım sırasıyla % 67 ve % 50 iken,

hastaliksız sağkalım sırasıyla % 63 ve %42 olarak bulunmuştur. Tümör diferansiyasyon derecesine göre istatıksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Hastaların evresi ilerledikçe prognozun kötüleştii bilinmektedir. Nguyen ve ark. ⁽⁵¹⁾ lokal ileri evre larenks kanseri tanılı olguları içeren çalışmasının tek değişkenli analiz sonuçlarına göre; klinik evrenin hem lokal bölgesel kontrolü hem de sağkalımı etkilediğini ve T evresinin ise tek başına yalnızca sağkalım üzerine etkili olduğu bildirilmiştir.

Benzer şekilde Cooper ve ark. ⁽⁶⁵⁾ çalışmasında da T evresinin sağkalım üzerine en önemli prognostik faktör olduğunu rapor etmiştir. Yine bu çalışmada yapılan alt grup analizlerinde N0 olgular arasında T evresinin lokal bölgesel yinelemeyi etkileyen en önemli faktör olduğu da gösterilmiştir.

Johansen ve ark. ⁽⁵⁷⁾ çalışmasında radikal ışınlanan olgularda T evresinin hem lokal kontrol hem de sağkalımda anlamlı prognostik faktör olduğu saptamışlardır.

Hermans ve ark. ⁽⁶⁶⁾ çalışmasında definitif radyoterapi ile tedavi edilmiş supraglottik karsinomalı hastalarda lokal bölgesel yineleme için en güçlü bağımsız prognostik faktörün T evresi olduğunu bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda postoperatif radyoterapi alan 46 hastanın 2 yıllık hem genel sağkalım hem de hastaliksız sağkalım oranları yaklaşık Evre III hastalarda %93, Evre IV hastalarda %73 iken, 5 yıllık genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları Evre III'de %68 iken evre IV'de sırasıyla %65 ve %64 olarak bulunmuştur. Aralarındaki fark istatıksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda 2 yıllık genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım T2 hastalarda %50 ve T3 hastalarda %81 olarak bulundu. T4 hastalarda ise genel sağkalım %85 ve hastaliksız sağkalımın %86 bulundu. 5 yıllık genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları ise sırası ile T2 de %50, T3 de %60 ve T4 de %75 olarak tespit edilmiştir. İstatıksel olarak klinik evreyi ve T evresini hem lokal ve bölgesel nüksü hem de sağkalımı etkileyen prognostik faktör olarak gösterilememiştir.

Baş ve boyun kanserlerinde olduğu gibi larenks kanserinde de birçok çalışmada N evresinin hem lokal ve bölgesel kontrol hem de sağkalım üzerinde etkili bir faktör olduğu gösterilmiştir. ^(51,57,65,67)

Nguyen-Tan ve ark ⁽⁵¹⁾ çalışmalarında T3 ve T4 larenks kanseri tanılı 223 hastayı incelemişlerdir. Bu çalışmada çok değişkenli analizde, düşük N evresi ve primer cerrahi tedaviyi lokal bölgesel kontrol için olumlu bir prognostik faktör olarak bulmuşlardır. 5 yıllık genel sağkalım oranını %48 olarak saptamışlardır.

Johansen ve ark ⁽⁵⁷⁾ ise primer radyoterapi uygulanan 1252 larenks skuamöz hücreli karsinomalı olguda nodal tutulum olmasının lokal ve bölgesel yinelemeyi istatistiksel olarak anlamlı oranda artırdığını göstermişlerdir.

Cooper ve ark. ⁽⁶⁵⁾ 2105 baş ve boyun kanserli olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında lokal ve bölgesel yineleme için en önemli prognostik faktörü N evresi olarak bulmuşlardır.

O'brian ve ark ⁽⁶⁷⁾ yaptığı çalışmalarında 179 boyun diseksiyonu yapılan hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Çalışmalarında histolojik olarak lenf nodu metastazı varlığı ve ekstrakapsüler uzanımın olması sağkalımı ve uzak metastazı etkileyen en önemli prognostik faktör olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca, servikal lenf nodu metastazının tedavisi için boyun diseksiyonuna radyoterapi eklenmesinin ipsilateral boyunda rekürrensi ve kontralateral boyunda relaps oranlarını da azalttığını bulmuşlardır.

Bizim serimizde literatüre uygun olarak postoperatif radyoterapi uygulanan olgularda N evresi hem lokal ve bölgesel yineleme hem de genel sağkalıma etki eden en önemli prognostik faktör biri olarak saptanmıştır. N0 hastalarda 2 yıllık genel sağkalım %100, N pozitif hastalarda %63 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları ise sırasıyla %100 ve %35 olarak bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$). Hastalısız sağkalım oranları ise 2 yıllık için N0 hastalarda %100, N pozitif hastalarda %65, 5 yıllık için N0 hastalarda %100 N pozitif hastalarda %37 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak fark anlamlıydı ($p=0.0001$).

Baş boyun kanserlerinde, patolojik spesimende ekstrakapsüler invazyon ve pozitif cerrahi sınırların bulunması hem lokal bölgesel kontrol hem de sağkalımı olumsuz olarak etkilemektedir. (68,69)

Huang ve ark (68) çalışmasında radikal baş boyun cerrahi operasyonu yapılan 441 hastanın patolojik bulguları incelenmiş. Bu çalışmada 125 ekstrakapsüler lenf nodu invazyonu ve pozitif rezeksiyon sınırı olan hastaların 43'ünde tek başına lenf nodu ekstrakapsüler invazyon, 24'ünde hem ekstrakapsüler invazyon hem de pozitif cerrahi sınır ve 58'inde de sadece cerrahi sınır pozitifliği mevcutmuş. 71 hastaya sadece cerrahi, 54 hastaya da hem cerrahi hem de radyoterapi uygulanmış. 5 yıllık lokal bölgesel kontrol oranları kombine tedavi uygulanan hastalarda %59 iken tek başına cerrahi uygulanan hastalarda %31 (p=0.03) olarak bulunmuş. Lokal kontrol için en önemli bağımsız prognostik faktör olarak pozitif cerrahi sınır ve ekstrakapsüler invazyon varlığını tespit etmişler. Ekstrakapsüler invazyon varlığı her iki grupta da sağkalımı etkileyen en önemli negatif prognostik faktör olarak raporlanmış.

Johnson ve ark (69) yaptıkları çalışmada servikal lenf nod metastazında ekstrakapsüler invazyon varlığının prognostik önemi araştırılmış. Radikal boyun diseksiyonu yapılan skuamöz hücreli karsinoma tanılı 349 hastanın cerrahi spesmeni yeniden değerlendirilmiş. N1 servikal metastazlı hastaların %59'unda ekstrakapsüler invazyon bulunmuş. Hastalar, lenf nod metastazı olmayan (birinci grup), lenf nod metastazı olup ekstrakapsüler metastazı olmayan (ikinci grup) ve ekstrakapsüler metastazı olanlar (üçüncü grup) şeklinde üç gruba ayrılmış. Ekstrakapsüler metastazı olan hastalarda istatistiksel olarak genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarını daha düşük bulmuşlar.

Bizim serimizde lenf nodu kapsül invazyonu olan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım %0, olmayan hastalarda %74 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları ise sırası ile %0 (n=3) ve %69 (n=43) olarak bulunmuştur. Hastalıksız sağkalım oranları ise 2 yıllık için kapsül invazyonu olan hastalarda %66, olmayan hastalarda %81, 5 yıllık için sırasıyla %0 ve %70 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.026). Bu bulgular literatürle uyumludur ve kapsül invazyonu olan hastalarda prognoz kötü seyretmektedir.

Kligerman ve ark. ⁽⁷⁰⁾ laringeal kanserde pozitif cerrahi sınırın sağkalımı etkileyen en önemli istatistiksel faktör olduğunu saptamışlardır. Baş ve boyun tümörlerinde cerrahi sınır pozitiflik oranı %3 ile %60 arasında olup genel olarak beklenti %10 civarındadır. Bu oran laringeal kanserde %10'dur. ⁽⁷¹⁾ Bununla birlikte Kligerman ve ark. bu oranı T3 ve T4 laringeal kanserde %24 olarak tespit etmişlerdir. Cerrahi sınır negatifliği tümör lokalizasyonuna göre değişmektedir. Cerrahi sınır pozitifliği glottik kanserlerde en düşüktür. ^(70,71)

Bradfort ve ark ⁽⁷²⁾ larinks kanserlerinde yüksek doz postoperatif radyoterapi verilmesinin operasyonla negatif cerrahi sınır sağlanmasına eşdeğer olmadığını bulmuşlardır. Şayet cerrahi tedavi ile negatif cerrahi sınır elde etmek mümkün değilse, cerrahi tek başına RT göre morbiditesi daha yüksek olduğundan ve cerrahi sınır pozitif olan tümörlerde kür şansı daha düşük olduğundan radyoterapi bu hastalarda cerrahi yerine önerilmiştir. ⁽⁷³⁾

Jacobs ve ark ⁽⁷⁴⁾ çalışmasında cerrahi sınır pozitif olan hastalarda median sağkalım oranlarını istatistiksel olarak daha düşük bulmuşlardır. Ayrıca N2 ve N3 evrelerde rekürrens ve uzak metastaz oranlarının daha fazla olduğunu saptamışlardır.

Florida Üniversitesi'nde baş boyun kanserlerinde postoperatif radyoterapi verilme endikasyonları; kemik/kartilaj invazyonu veya boyun yumuşak dokularına tümör yayılımı, cerrahi sınır pozitifliği, yakın cerrahi sınır, karsinoma insutu varlığı veya displazi, ^(68,75,76,77) perinöral invazyon ^(67,78,79), vasküler alan invazyonu ⁽⁸⁰⁾ veya multisentrisitedir olarak belirlemişlerdir. Postoperatif radyoterapi gerektiren boyun spesmenindeki histopatolojik faktörler multipl pozitif lenf nodları ^(67,81) ve/veya ekstrakapsüler yayılım ^(67,69,80,82,83) olarak rapor edilmiştir.

Bizim çalışmamızda postoperatif radyoterapi uygulanan hastaların cerrahi sınır pozitifliği 9 hasta (%19.26) ve yakın cerrahi sınır pozitifliği 5 hastada (%10.86) saptanmış olup bu oranlar literatürle uyumluydu. Cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %41, temiz cerrahi sınır olanlarda %70 olarak bulunmuştur ve temiz cerrahi sınırda sağkalım daha yüksektir. Ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.281$).

Perinöral invazyon varlığı baş ve boyun hastalarında lokal nüks ve uzak metastazı etkileyen önemli bir prognostik faktördür. ^(67,78,79)

Soo ve ark⁽⁷⁸⁾ yaptığı çalışmada 239 mukozal baş boyun skuamöz hücreli karsinomlu hasta perinöral invazyonun olumsuz prognostik etkisi açısından incelenmiştir. Hastaların 64 tanesinde (%27) perinöral invazyon tespit edilmiş. Perinöral invazyon varlığı ile büyük tümör boyutu, kötü diferansiyasyon derecesi ve birlikte bulunan lenf nodu invazyonu ile ilişkisiz bulunmuştur. Ancak tek başına perinöral invazyon lokal bölgesel rekürrensi arttıran ve sağkalımı azaltan önemli prognostik bir faktör olarak tespit edilmiştir.

Lydiatt ve ark⁽⁷⁹⁾ yaptığı çalışmada T1 ve T2 skuamöz hücreli dil karsinomlu olan 156 hastaya yapılan elektif boyun diseksiyonunun sağkalım ve lokal bölgesel kontrol etkisi açısından incelenmiş. Hastalar nonrandomize olarak yalnız intraoral glossektomi yapılan 102 hasta (Grup 1) ve intraoral glossektomi ve boyun diseksiyonu yapılan 54 hasta (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Yapılan analizde perinöral invazyon lokal bölgesel kontrol ve sağkalımı olumsuz etkileyen önemli prognostik faktör olarak bulunmuşlardır. Grup 1 ve 2 arasında lokal bölgesel kontrol ile sağkalım oranları hesaplanmış ve Grup 2’de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Yaygın kartilaj invazyonu bulunan hastalarda larenks koruyucu yaklaşımla tek başına radyoterapi veya radyoterapiye kemoterapi eklenmesinin kür oranlarını düşüreceği öngörülmektedir. Bu nedenle bu hastalarda total larenjektomi ve postoperatif radyoterapi uygulaması gerektiği düşünülmektedir. ⁽⁸⁴⁾

Hinermann ve ark⁽⁸⁴⁾ yaptığı çalışmada skuamöz hücreli kanser tanısı ile opere edilen ve ardından radyoterapi uygulanan 295 larinks, hipofarenks ve orofarenks kanserli hasta incelenmiş. Hastaların 199 larenks, 80 hipofarenks ve 16’sında orofarenks lokalizasyonundaymış. Hastaların lokal bölgesel kontrol ve sağkalıma etki eden faktörleri incelenmiş. 5 yıllık lokal kontrol oranları larenkste %85, hipofarenkste %77 ve orofarenkste %83 olarak bulunmuş. Patolojik evreye göre 5 yıllık lokal kontrol oranları, evre III larenks %89, evre IV larenks %85, evre III hipofarenks ve orofarenks % 76, evre IV hipofarenks ve orofarenks %79 olarak bulunmuş. Çok değişkenli analizde, orofarenks ve hipofarenks kanserlerinde lokal ve bölgesel kontrolde perinöral

invazyon ve vasküler invazyon önemli prognostik faktör olarak bulunmuş ($p=0.04$). Ancak larenks kanserinde ise perinöral invazyon ve vasküler invazyon prognostik bir faktör olarak bulunmamıştır. Larenks kanserinde, 5 yıllık genel sağkalım oranları evre III %57 ve evre IV'de %44 olarak bulunmuş ve çok değişkenli analizde tümör diferansiasyonu ve multipl lenf nod metastazı sağkalımı etkileyen prognostik faktör olarak bulunmuştur. Larenks kanserinde 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları evre III %84 ve evre IV'de %66 olarak bulunmuş ve çok değişkenli analizde hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler olarak kemik ve kartilaj invazyonu ile multiple lenf nodu tutulumu bulunmuştur.

Nguyen-Tan ve ark⁽⁵¹⁾ çalışmasında inceledikleri T3 ve T4 ileri evre larenks karsinomali hastalarda lokal ve bölgesel kontrol ve sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri araştırmışlar. Çok değişkenli analizde lokal bölgesel kontrol için etkili prognostik faktörler, N evresi ve primer cerrahi tedavi iken genel sağkalım için etkili faktör olarak yine N evresi ve Hb düzeyi ile radyoterapi süresi bulunmuştur. Kartilaj tutulumunu lokal kontrol ve sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.26$) bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda Nyugen ve ark. farklı olarak kartilaj invazyonu 2 yıllık genel sağkalım ve 5 yıllık genel sağkalım oranlarına etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.047$). Ancak hastalıksız sağkalım anlamlı bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda perinöral invazyonu olmayan hastalarda ($n=38$) 5 yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları %71 bulundu. Perinöral invazyon 8 hastada (%17) mevcuttu ve 5 yıllık genel sağkalım %46, hastalıksız sağkalım ise %52 oranında tespit edildi.

Lokal bir tedavi modeli olan radyoterapide tedavi süresinin uzamasının tedavi başarısına olumsuz etkisi Fowler ve ark⁽⁸⁵⁾ tarafından 1992'de tanımlanmış ve tedavi süresinde bir haftalık uzamanın lokal kontrol üzerine etkisi ortalama %14 oranında azalttığı bir metaanaliz ile belirtilmiştir.

Milecki ve ark⁽⁸⁶⁾ 245 T3 ve T4 larenks kanseri tanılı hastaları incelemiş ve 100 günden fazla uzayan tedavi zamanının lokal ve bölgesel yinelemeyi etkilediğini istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptamıştır.

Tedavi süresindeki uzamanın tümör hücre repopülasyonu nedeniyle lokal kontrol oranlarını düşürdüğünü bildiren diğer çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde, uygun destek tedaviler ve dikkatli planlamalar ile ara verilmeden tedavinin tamamlanmasının önemi belirtilmiştir. (85,87)

Çalışmamızda tedaviye beş günden fazla ara veren hasta sayısı 4 (%8.64) olduğundan genel sağkalım ($p=0.907$) ve hastalıksız sağkalım ($p=0.913$) oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Larenks kanserli olguların takibinde sekonder kanser görülme oranı %11 ile %29 oranları arasında bildirilmektedir. (88,89,90,91)

Fujita ve ark (88) radyoterapi ile tedavi edilen 158 T1 glottik larenks kanserli olgunun takibinde %22 oranında ikincil malignite saptamışlar ve ikincil malignitelerin %67'sinin hava yolları ve üst sindirim sisteminden kaynaklandığını bulmuşlar. Bu oranın normal popülasyonda beklenenin üzerinde olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte, ikincil malignite gelişiminin sağkalım oranlarını etkilediğini, beş yıllık sağkalımı %76'dan %68'e, on yıllık sağkalımı ise %57'den %26'ya düşürdüğünü bildirmişlerdir. Olguların %8'i larenks kanserinden, %15'i ise ikincil maligniteden kaybedilmiştir. Bu nedenle erken evre glottik larenks kanserlerinin artmış ikincil malignite riski nedeni ile yakından izlemi önerilmiştir.

Holland ve ark (89) radyoterapi ile tedavi edilen 240 erken evre larenks kanserli olgunun ikincil malignite oranını araştırmışlar ve ortalama 68 aylık takip süresinde %28 olguda sırasıyla azalan oranlarda akciğer, baş boyun, özofagus, prostat, kolorektal ve meme kanseri saptamışlardır. Radyoterapi tamamlanmasından ikincil malignite gelişimine kadar geçen süre ortalama 31 ay, ikincil malignite gelişiminden sonraki ortalama sağkalım 14 ay ve ikincil malignite akciğer kanseri ise ortalama sağkalım süresi 4 ay olarak bildirilmiştir. Tüm olgular değerlendirildiğinde ikincil malignite gelişiminin beş yıllık sağkalımı %70'den %55'e düşürdüğü belirtilmiştir. Akciğer kanseri en sık eşlik eden ikincil malignite olarak görülmektedir. Baş boyun bölgesinde meydana gelen diğer kanserlerin benzer karsinojenik mekanizma üzerinden meydana gelmesi nedeni ile takipte izlenmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamızda da ortalama 52 ay takipte 2 olgumuzda (%4) ikincil primer tümör saptanmıştır. Bunlarında biri akciğer

karsinoma, diğeri ise mesane karsinomasıydı. Literatürde görülen ikincil malignite oranlarından daha düşüktür. Ancak literatürdeki çalışmaların takip sürelerinin daha uzun olduğu görülmektedir.

Yüksek riskli olgularda sadece cerrahi tedavinin lokal ve bölgesel veya uzak yinelemeyi önlemede tek başına yeterli olmadığı bilinmektedir. Adjuvant kemoradyoterapinin etkinliğinin değerlendirildiği EORTC ve RTOG'nin çalışmalarında, cerrahi sınır pozitifliği olan veya nodal hastalığın ekstrakapsüler yayılımı olan olgular yüksek riskli kabul edilmekte ve bu grup olgularda cerrahi sonrası kombine tedavilerin yapılması önerilmektedir.^(10,11)

Postoperatif radyoterapi ile postoperatif eşzamanlı kemoradyoterapi uygulaması iki prospektif randomize çalışmada karşılaştırılmıştır. RTOG çalışmasında⁽¹⁰⁾ 459 yüksek riskli skuamöz hücreli karsinomali hasta tek başına radyoterapi ve kemoradyoterapi şeklinde iki kola randomize edildi. Her iki kolda radyoterapi, 30 ile 33 fraksiyonda total 60 ile 66 Gy uygulandı. Kombine kolda intravenöz sisplatin (100 mg/m²den birinci, 22inci ve 43üncü günlerde verildi. 2 yıllık lokal bölgesel kontrol oranları sırasıyla %82 ve %72 oranlarıyla kombine kol lehine bulundu, hastaliksız sağkalım oranları kombine grupta önemli ölçüde uzundu ancak genel sağkalımda anlamlı fark yoktu. Ek olarak grade 3 ve daha fazla akut yan etki insidansı kombine kolda 2 kat fazla görülmüştü (77% karşı 34%).

EORTC⁽¹¹⁾ tarafından tamamlanan randomize çalışmada metastatik olmayan evre III veya evre IV baş boyun bölgesi, skuamöz hücreli, 334 hasta postoperatif radyoterapi veya kombine kemoterapi aldı. Radyoterapi 33 fraksiyonda 66 Gy, yukarıda sözü geçen RTOG çalışmasındaki gibi sisplatin kemoterapi rejimi kullanıldı. RTOG çalışması ile aynı sonuçlar bulundu. Lokal bölgesel kontrol oranları ve progresyonsuz sağkalım kombine adjuvant tedavi ile önemli ölçüde artmıştı. Genel sağkalım oranları yine kombine kolda önemli ölçüde artmıştı, sırasıyla 53% karşı 40% ciddi grade 3 toksisite ve akut yan etkiler kombine kolda 2 kat artmıştı (41% karşı 21%).

Lokal ileri evre lezyonlarda (T2N1-3M0, T3-4N0-3M0) standart fraksiyonda radyoterapiden daha agresif tedaviler gerekir ve prospektif randomize çalışmalar eşzamanlı kemoterapilerin üstünlüğünü desteklemektedir.^(51,90) Radyoterapi ile

eşzamanlı olarak sisplatin bazlı kemoterapiler standart kemoterapi rejimleridir. İki çalışmada; 5 yıllık lokal ve bölgesel kontrol oranları yaklaşık olarak %35 ile %75, 5 yıllık genel sağkalım oranları ise yaklaşık olarak %25 ile %55, 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranlarında yaklaşık olarak %25 ile %45 olarak bildirilmiştir. Eşzamanlı kemoterapinin eşzamanlı hedef antikor tedavisine üstünlüğüne dair hiçbir prospektif yüksek kanıt içeren çalışma mevcut değildir. Ancak kemoterapi ilavesini destekleyen çalışmalar daha çoktur.

Pignon ⁽⁹³⁾ tarafından rapor edilen meta-analizde ve RTOG 9111 ⁽⁵³⁾ çalışmasında eşzamanlı kemoterapi uygulamasının, ardışık kemoterapi uygulamalarından hem sağkalım hemde organ koruma yönünden daha üstün olduğunu desteklemektedir

Çalışmamızda 7 (%15) hastaya radyoterapi ile eşzamanlı kemoterapi uygulandı. Eşzamanlı kemoterapi uygulanan hastalar küçük bir hasta grubu olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.155$).

Literatürde lokal ve ileri evre baş ve boyun kanseri olgularda lokal bölgesel ve uzak yineleme oranları sırası ile yaklaşık %30 ve %25 olarak belirtilmektedir. Cooper ve gurubu tarafından sunulan RTOG çalışmasında, postoperatif radyoterapi uygulanan olgularda lokal bölgesel yineleme oranı %30, uzak metastaz oranı ise %23 olarak bildirmişlerdir. ⁽¹⁰⁾Benzer şekilde yüksek riskli olgu gurubunun değerlendirildiği EORTC çalışmasında ise oranlar sırası ile %31 ve %25 olarak sunulmaktadır. ⁽¹¹⁾

Bizim çalışmamızda bu sonuçlara uygun olarak adjuvant radyoterapi uygulanan olgularda lokal ve bölgesel yineleme %28 olarak tespit edildi. Yine bizim hasta grubumuz içerisinde N evresi lokal ve bölgesel yinelemeyi etkileyen en önemli prognostik faktör olarak saptandı. Kırkaltı hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak standart tedavilerden sonra 5 yıllık genel sağkalım oranı %67 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı ise %68 olarak bulundu.

6. ÖZET VE SONUÇ

Giriş ve Amaç: Larenks kanserlerinin tüm kanserler arasında görülme sıklığı erkeklerde % 2.2, kadınlarda %0.4 olmasına rağmen baş ve boyun bölgesi kanserleri içinde en sık görülenidir ve tüm baş ve boyun kanserlerinin %25'ini oluşturur. Bu çalışmayla hastaya, tümöre ve tedaviye bağlı prognostik faktörlerin, lokal ve bölgesel kontrol, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: İnönü Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na Kasım 2002 ile Mayıs 2010 tarihleri arasında başvuran larenks yassı hücreli karsinoma tanısı ile cerrahi operasyon yapılmış, adjuvan radyoterapi uygulanmış 46 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yaşı, tümör diferansiasyonu, tümör evresi, T evresi, N evresi, tümör yerleşimi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, kapsül invazyonu, cerrahi sınır, kartilaj tutulumu, tedaviye ara verme ve eşzamanlı kemoterapi uygulaması değerlendirilmiştir.

Bulgular: Medyan yaş 59 (37-80), 44 hasta erkek (% 97) 2 hasta kadın (% 4)'dir. Yaşı 60 ve üzerinde 25 hasta (%54) 60 ve altında 21 hasta (%46) mevcuttu.

Tümör diferansiyasyonu, histopatolojik değerlendirmeye göre 6 vaka (%13) iyi diferansiyeli, 32 vaka (%70) orta derecede diferansiyeli ve 8 vakada (%17) az diferansiyeli olarak bulundu. Onbeş hasta (%33) evre III ve 31 hasta (%67) evre IV dır. Dört hasta (%9) T2 evre, 16 T3 evre (%35) ve 26 hasta (%57) T4 evre olarak değerlendirildi. 23 hasta N0 (%50) ve 23 hastada (%50) N1-2 evre idi.

Histopatolojik özellikler değerlendirildiğinde 9 hastada (%20) cerrahi sınırdaki tümör devam etmekteydi, 5 hastada (%11) cerrahi sınıra yakın tümör, 30 hastada (%65) kartilaj invazyonu, 13 hastada (%28) lenfovasküler invazyon, 8 hastada (%17) perinöral invazyon ve 3 hastada (%7) kapsül invazyonu mevcuttu. Hastaların yarısında tümör glottik bölgede kalan yarısında ise supraglottik bölgede yerleşmişti.

Sekiz hastada (%17) larenks karsinoma dışında ek bir hastalık mevcuttur. Üç hastada hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı, bir hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bir hastada glökom, bir hastada geçirilmiş tüberküloz, bir hastada surrenal adenomu ve bir hastada geçirilmiş mide operasyonu öyküsü bulunmaktaydı.

Hastaların tümünde sigara kullanım öyküsü mevcuttu. 17 hasta (%17) 40 paket/yıl/gün, 16 hasta (%16) 30 paket/yıl/gün, 12 hasta (%26) 20 paket/yıl/gün, 1 hasta (%2) 10 paket/yıl/gün sigara kullanmıştır.

Hastaları tümü konvansiyonel yöntemle tedavi edilmiştir. 44 hastaya ortalama 66 Gy eksternal radyoterapi uygulanmıştır. İki hasta tedaviye devam etmediğinden bu hastalara 46 Gy eksternal radyoterapi uygulanmıştır. Yedi hastaya eşzamanlı kemoterapi ve iki hastayada adjuvan kemoterapi uygulanmıştır.

Sonuçlar: Beş yıllık genel sağkalım %66 ve hastaliksız sağkalım %67 olarak bulunmuştur. Genel sağkalım üzerine N evresi ($p=0.0001$), kapsül invazyonu ($p=0.026$) ve kartilaj tutulumunun ($p=0.047$) önemli olduğu tespit edildi. Hastaliksız sağkalım açısından ise N evresi ($p=0.0001$) ve kapsül invazyonu ($p=0.034$) önemliydi. Çok değişkenli analiz sonucunda hem genel sağkalım hem de hastaliksız sağkalım üzerine N evresinin etkisi ($p=0.0001$, $p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlıydı.

Anahtar kelimeler: Radyoterapi, larenks kanseri, genel sağkalım, hastaliksız sağkalım

7. SUMMARY

Introduction and Purpose: The incidence of larynx cancers in men is 2.2 % and 0.4 % in women but though it's the most often cancer type of head and neck where it composes the 25 % of all head and neck cancers. In this study it was aimed to investigate the effects of the prognostic factors related to tumor, treatment and patient on local and regional control, overall survival and disease free survival.

Material and Method: Forty six patients patients who admitted to İnönü University Radiation Oncology Department between November 2002 and May 2010 suffering from squamous cell cancer of larynx after surgical operation and adjuvant radiotherapy were analyzed retrospectively. The age of the patients, differentiation, stage and placement of tumor, T and N stage, lymphovascular, perineural and capsule invasion, surgical border, cartilage involvement, interruption during treatment and concurrent chemotherapy application were assessed.

Results: The median age was 59 (37-80) ,and 44 of patients were male (97 %) and 2 of them were female (4 %). There were 25 patients (54 %) aged over 60 and 21 patients (46 %) under 60. In the histopathologic analysis of the tumor differentiation; 6

cases (13 %) were well differentiated, 32 (70%) were moderately differentiated and 8 cases (17%) were poorly differentiated. Fifteen patients (33 %) were in Stage III, 31 (67 %) were in Stage IV. Four patients (9 %) were evaluated as T2 stage, 16 (35 %) were T3 and 26 patients (57 %) were evaluated as T4 stage. 23 patients were N0 (50 %) and 23 were N1-2 stage.

In the histopathologic analysis, 9 patients (20 %) had tumor in the surgical borders, 5 had (11%) tumour close to the surgical border, 30 had (65%) cartilage invasion, 13 had (28%) lymphovascular invasion, 8 (17%) had perineural invasion and 3 patients (7 %) had capsule invasion. Half of the patients had tumor in the glottic region and the rest had in the supraglottic region.

In eight patients (17 %) an additional disease except larynx carcinoma was present. Three had hypertension and ischemic heart disease, one had chronic obstructive pulmonary disease, one had glaucoma, one had previous tuberculosis, one had surrenal adenoma and one had a gastric operation history.

All of the patients had a history of smoking. The smoking habits were as follows: 17 patients (17%) 40 package/year/day, 16 patients (16%) 30 package/year/day, 12 patients (26%) 20 package/year/day, 1 patient (2%) 10 package/year/day.

All of the patients were treated by conventional methods. 44 patients received about 66 Gy external radiotherapy. Two patients received 46 Gy external radiotherapy because of the reason that they didn't continue the treatment. Seven patients received concurrent chemotherapy and two had adjuvant chemotherapy.

Conclusion: The five year overall survival was 66 % and disease free survival was found as 67 %. It was noticed that N stage ($p=0.0001$), capsule invasion ($p=0.026$) and cartilage involvement ($p=0.047$) had importance on overall survival. Besides, N stage ($p=0.0001$) and capsule invasion ($p=0.034$) were important for disease free survival. The results of multivariant analysis showed that, the effect of N stage ($p=0.0001$, $p<0.05$) was statistically significant on both the overall survival and disease free survival.

Keywords: Radiotherapy, larynx cancer, overall survival, disease free survival

8. KAYNAKLAR

1. Rosai J. Larynx and trachea. In: Rosai J, editor. *Ackerman's surgical pathology*. St. Louis: Mosby; 1996. p. 314-32.
2. Sessions RB, Harrison LB, Forastiere AA: Tumors of the larynx and hypopharynx. in: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg S A, eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 861-885.
3. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, et al. Larynx, In: Perez CA, Brady LW, editors. *Principles and practice of radiation oncology*. 3rd ed, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 1069-93
4. Norris JM, Cady B: Larynx and hypofarenx cancer. Leibel SA, Phillips TL, eds. *Textbook of radiation oncology* 1998; pp. 412-456. Philadelphia: WB Saunders Company
5. Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ, Mancuso AA, Villaret DB. Robbins KT: Larynx, in Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (eds): *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins., 2004
6. Harwood AR, Hawkins NV, Rider WD, Bryce DP. Radiotherapy of early glottic cancer--I. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5(4):473-6.
7. Rosier JF, Gregoire V, Counoy H, Octave-Prignot M, Rombaut P, Scalliet P, et al. Comparison of external radiotherapy, laser microsurgery and partial laryngectomy or the treatment of T1N0M0 glottic carcinomas: a retrospective evaluation. *Radiother Oncol* 1998;48(2):175-83.
8. Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR, Fletcher GH. T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy: relationship of dose-fractionation factors to local control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(6):1267-73.
9. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, Amdur RJ, Villaret DB. Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer* 2004;100(9):1786-92.
10. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1937-44.
11. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1945-52.
12. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics 2003 *CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26
13. Karadeniz AN: Baş-boyun troid kanserleri: Topuz E, Aydiner A, Karadeniz AN. *Klinik Onkoloji*. 2000: 161-200

14. Özlügedik S, Ünal A. Bas boyun kanserlerinde epidemiyoloji ve risk faktörleri.KBB Bas Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım. 2005;1(3):51–56
15. Hoffmann D, Hecht SS, Ornaf RM, Wynder EL, Tso TC. Chemical studies on tobacco smoke. XLII. Nitrosornicotine: presence in tobacco, formation and carcinogenicity. IARC Sci Publ. 1976;(14):307–320.
16. Kahn HA. The Dorn study of smoking and mortality among U.S. veterans: report on eight and one-half years of observation. Natl Cancer Inst Monogr. 1966;19:1–125.
17. Brovman GP, Wong G, Hodson I, et ali. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. N Engl J Med, 1993; 328 (3): 159-63,
18. Yazıcıoğlu E. Larenksin malign neoplazmları _ç: Çelik O, editör. Kulak Burun Bogaz Hastalıkları ve Bas-Boyun Cerrahisi. _stanbul: Turgut Yay 2002;659–666
19. Demireller A. Larenks kanserleri in Koç C (eds) Kulak Burun Bogaz Hastalıkları ve Bas-Boyun Cerrahisi Günes Kitapevi Ankara 2004;1183–1187
20. Cohen JT. Bach KK. Postma GN. Koufman JA. Clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux. Ear, Nose & Throat Journal, 2002;81:19-23.
21. Öktem F, Toprak M, Ada M, Öztürk Ö: Larinks kanseri etyolojisinde laringofaringeal reflünün yeri. Türk Otolarengoloji Arsivi 2000;38(1):28–32
22. Meller SM. Functional anatomy of the larynx. Clin North Am1984;178(1): 3-12.
23. Clemente CD, Anatomy: A regional atlas of the human body. Philedelphia: Lea& Febiger; 1975
24. American Joint Committe on Cancer. Larynx. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer, 2002:47-57)
25. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd Şti, 2003; 1183-1216.
26. Frederick L. Greene, AJCC Cancer Staging Atlas 6th ed.Chicago: Springer, 2006.
27. Sobotto Atlas of Human Anatomy Volume 1:Head-Neck,Upper Limb,12 th English Edition Williams & Wilkins ,1997;pp.126
28. Pillsbury HR, Kirchner JA, Clinical vs histopathologic staging in laryngeal cancer. Arch Otolaryngol 1979;105:157-159)
29. Coşkun H. Larenks'in lenfatik drenajı. T Klin KBB. 2002;2(1): 7-9
30. Kepekçi H. Larenks anatomisi. In: Ömür M, Önder D, Kaleli Ç, editörler. Larenks kanseri ve boyun. İstanbul: Haseki Hastanesi Vakfı Yayını, 1992; 1-7.
31. Olofsson J, van Nostrand AWP, Growth and spread of laryngeal and hypopharengeal carcinoma with reflections on the effects of preoperative irradiation: Acta Otolaryngol Suppl (Stockh) 1973; 308;1-84)
32. Janfaza P, Montgomery WW, Randolph EW, Baş ve boyunun cerrahi anatomisi (Cansız H, yüksel S, çeviri editörleri) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002;629-74
33. Ömür M, Gökçeer T. Larenks kanserinin yayılma özellikleri. İstanbul Haseki Hastanesi Vakfı Yayını, 1992; 52-7.
34. Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA, Larynx, In: Million RR, Cassisi NJ, eds, managment of head and neck cancer: A multidisciplinary approach, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1994:431-497)
35. Batsakis JG, Luna MA, el-Naggar AK. Nonsquamous carcinomas of the larynx. Ann Otol Rhinol 1992;101(12): 1027-6
36. Friedmann I, Ferlito A. Squamous cell carcinoma. In: Ferlito A editor. Neoplasm of larynx. New York: Churchill Livingstone, 1993; 113-33
37. Chandrasama P, Taylor CR: Concise pathology. 3rd ed, London: Appleton and Lange, 19989: 488-491.

38. Stevens A, Lowe J. Pathology. London: Mosby, 1995; 212-7
39. Taxy JB. Upper respiratory tract. In: Damjanow, Linder J, editors. Anderson's pathology. 10th ed, St Louis: Mosby, 1996: 1463-6
40. Ferlito A, Recher G. Ackerman's tumor (verrucous carcinoma) of the larynx: a clinicopathologic study of 77 cases. *Cancer* 1980; 46(7): 1617-30
41. Zarbo RJ, Crissman JD, Venkat H, et al. Spindle-cell carcinoma of the upper aerodigestive tract mucosa. An immunohistologic and ultrastructural study of 18 biblastic tumors and comparison with seven monophasic spindle-cell tumors. *Am J Surg Pathol* 1986; 10(11): 741-53
42. Rosai J. Ackerman's surgical pathology. 8th ed, St Louis: Mosby, 1996; 319-23
43. Batsakis JG, el Naggar AK, Luna MA. Neuroendocrine tumors of larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101(8): 710-4.
44. Sciote R, Delaere P, Van Damme B, et al. Angiosarcoma of the larynx. *Histopathology* 1995; 26(2): 177-80.
45. Wening BM. Laryngeal mucosal malignant melanoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of four patients and a review of the literature. *Cancer*. 1995; 75 (7): 1568-77
46. Olsen KD, DeSanto LW, Partial vertical laryngectomy indications and surgical technique. *Am J Otolaryngol* 1990; 11(3): 153-60
47. Burke LS, Greven KM, Mcguirt WT, et al. Definitive radiotherapy for early glottic Carcinoma: prognostic factors and implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(1):37-42
48. Cakli H, Ozudogru E, Cingi E, Kecik C, Gurbuz K. Near total laryngectomy: the problems influencing functions and their solutions, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2005;262(2):99-102
49. Erisen L, Yerci Ö, Yalçınkaya U, Koçer N, Albayram S, Engin K, Aran M, Öz F. Bas-boyun kanserlerinde boyuna yaklaşımlar. _ç: Engin K, Erisen L, editör. *Bas Boyun Kanseri Nobel Tıp Kitabevleri _stanbul* 2003;437-502
50. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. MACH-NC (Meta- Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer) Collaborative Group. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000;355-949-955
51. Nguyen-Tan PF, Le QT, Quivey JM, et al. Treatment results and prognostic factors of advanced T3-4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1;50(5):1172-80.
52. Fletcher GH, Evers WTh (1970) Radiotherapeutic management of surgical recurrences and postoperative residuals in tumors of the head and neck. *Radiology* 95:185-188
6. Jacobs JR, Ahmad K, Casiano R, Schuller
53. Forastier AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer *N Engl J Med* 2003;349:2091-2098
54. Mendenhall WM, Riggs CE, Amdur RJ, et al. Altered fractionation and/or adjuvant chemotherapy in definitive irradiation of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2003; 113:546-551
55. Sankaranarayanan R, Ramanakumar AV, Yeole BB. Survival from glottic and supraglottic laryngeal carcinoma in Mumbai (Bombay), India. *Oral Oncol*. 2003 Oct;39(7):656-63.

- 56.** De Stefani A, Magnano M, Cavalot A, et al. Adjuvant radiotherapy influences the survival of patients with squamous carcinoma of the head and neck who have poor prognoses. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Nov;123(5):630-6.
- 57.** Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Laryngeal carcinoma multivariate analysis of prognostic factors in 1252 consecutive patients treated with primary radiotherapy. *Acta Oncol.* 2003;42(7):771-8.
- 58.** Hirvikoski P, Virtaniemi J, Kumpulainen E, et al. Supraglottic and glottic carcinomas. clinically and biologically distinct entities? *Eur J Cancer.* 2002 Sep;38(13): 1717-23.
- 59.** Olszewski SJ, Vaeth JM, Green JP, et al. The influence of field size, treatment modality, commissure involvement and histology in the treatment of early vocal cord cancer with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1985,11:1333-1337
- 60.** Johansen LV, Overgaard J, Hjelm Hansen M, Gradeberg CC, et al. Primary radiotherapy of T1 squamous cell carcinoma of the larynx: Analysis of 478 patients treated from 1963-1985. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1990;18:1307-13
- 61.** Burke DH, Peters LJ, Geopfert H, Oswald MJ. Recurrence, salvage and survival after definitive radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg,* 1990; 116:830-835
- 62.** Terhaard CHJ, Snippe K, Ravaasz LA, Tweel VD, Hordijk GJ. radiotherapy in T1 laryngeal cancer : Prognostic factors for locoregional control and survival ,uni-multivariate analysis. *Int J Radiation Oncology Biol. Phys,* 1991 ;21: 1179-1186 194
- 63.** Klintenberg C, Lundgren J, Adell .G, Tytor M, Norberg - Spaak L. Primary radiotherapy of T1 and T2 glottic carcinoma . *Acta Oncol,* 1996; 35 (8): 81-6.
- 64.** Rudoltz MS, Benammar A, Mohiuddin M. Prognostic factors for local control and survival in T1 squamous cell carcinoma of the glottis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ,1993;26:
- 65.** Cooper JS, Farnan NC, Asbell SO, et al. Recursive partitioning analysis of 2105 patients treated in Radiation Therapy Oncology Group studies of head and neck cancer. *Cancer.* 1996 May 1;77(9):1905-11.
- 66.** Hermans R, Van den Bogaert W, Rjinders A, et al. Value of computed tomography as outcome predictor of supraglottic squamous cell carcinoma treated by definitive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:755-765.
- 67.** O'Brien CJ, Smith JW, Soong SJ, et al. Neck dissection with and without radiotherapy: prognostic factors, patterns of recurrence, and survival. *Am J Surg.* 1986;152:456-463.
- 68.** Huang DT, Johnson CR, Schmidt-Ullrich R, et al. Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23:737-742.
- 69.** Johnson JT, Myers EN, Bedetti CD, et al. Cervical lymph node metastases. Incidence and implications of extracapsular carcinoma. *Arch Otolaryngol.* 1985;111:534 -537.
- 70.** Kligerman J, Olivatto LO, Lima RA, Freitas EQ, Soares JRN, Dias FL, Melo LEB, Sa GM, Duccini E (1995) Elective neck dissection in the treatment of T3/T4 N0 squamous cell carcinoma of the larynx. *Am J Surg* 170:436-439
- 71.** Lee JG (1974) Detection of residual carcinoma of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx, and larynx: A study of surgical margins. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 78:49-53
- 72.** Bradford CR, Wolf GT, Fisher SG, McClatchey KD (1996) Prognostic importance of surgical margins in advanced laryngeal squamous carcinoma. *Head Neck* 18:11-16

- 73.** Laramore GE, Scott CB, Schuller DE, Haselow RE, Ervin TJ, Wheeler R, Al-Sarraf M, Gahbauer RA, Jacobs JR, Schwade JG, Campbell BH (1993) Is a surgical resection leaving positive margins of benefit to the patient with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A comparative study using the intergroup study 0034 and the radiation therapy oncology group head and neck database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:1011–1016
- 74.** Jacobs JR, Ahmad K, Casiano R, Schuller DE, Scott C, Laramore GE, Al-Sarraf M (1993) implications of positive surgical margins. *Laryngoscope* 103:64–68
- 75.** Chen TY, Emrich LJ, Driscoll DL. The clinical significance of pathological findings in surgically resected margins of the primary tumor in head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13:833–837.
- 76.** Looser KG, Shah JP, Strong EW. The significance of “positive” margins in surgically resected epidermoid carcinomas. *Head Neck Surg.* 1978; 1:107–111.
- 77.** Scholl P, Byers RM, Batsakis JG, et al. Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue. Prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg.* 1986;152:354–360.
- 78.** Soo KC, Carter RL, O’Brien CJ, et al. Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope.* 1986;96:1145–1148.
- 79.** Lydiatt DD, Robbins KT, Byers RM, et al. Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head Neck.* 1993;15:308–312.
- 80.** Close LG, Brown PM, Vutich MF, et al. Microvascular invasion and survival in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115:1304–1309.
- 81.** Olsen KD, Caruso M, Foote RL, et al. Primary head and neck cancer. histopathologic predictors of recurrence after neck dissection in patients with lymph node involvement. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120:1370–1374.
- 82.** Cachin Y, Eschwege F. Combination of radiotherapy and surgery in the treatment of head and neck cancers. *Cancer Treat Rev.* 1975;2:177–191.
- 83.** Synderman NL, Johnson JT, Schramm VL, et al. Extracapsular spread of carcinoma in cervical lymph nodes. Impact upon survival in patients with carcinoma of the supraglottic larynx. *Cancer.* 1985;56:1597–1599.
- 84.** Hinerman RW, Morris CG, Amdur RJ, Lansford CD, werning JW, Villaret DB, Mendenhall WM, Surgery and postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the larynx and pharynx *Am J Clin Oncol.* 2006 Dec;29(6): 613-21
- 85.** Fowler JF, Lindstrom MJ. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(2):457-67.)
- 86.** Milecki P, Kruk-Zagajewska A, Stryczynska G (2002) Timing and duration of postoperative radiotherapy in patients with laryngeal cancer. *Otolaryngol Pol* 56(3):307–311
- 87.** Rudoltz MS, Benammar A, Mohiuddin M. Prognostic factors for local control and survival in T1 squamous cell carcinoma of the glottis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ,1993;26:
- 88.** Fujita M, Rudoltz MS, Canady DJ, Patel P, Machtay M, Pittard MQ, et al. Second malignant neoplasia in patients with T1 glottic cancer treated with radiation. *Laryngoscope* 1998;108(12):1853-5.
- 89.** Holland JM, Arsanjani A, Liem BJ, Hoffelt SC, Cohen JI, Stevens KR Jr. Second malignancies in early stage laryngeal carcinoma patients treated with radiotherapy. *J Laryngol Otol* 2002;116(3):190-3.

- 90.** Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, Tupchong L, Brady LW, Leibel SA, et al. Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(3):449-56.
- 91.** Gluckman JL, Crissman JD. Survival rates in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract. *Laryngoscope* 1983;93(1):71-4.
- 92.** Adelstein DJ, Li Y, Adams GL et al. (2003) An Intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 21:92–98
- 93.** Pignon JP, le Maître A, Bourhis J et al. (2007) MACH-C Collaborative Group. Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69[2 Suppl]:S112–114