



T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. İbrahim ALADAĞ

LARENKS KANSERLİ HASTALARDA SAĞKALIMI
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN MULTİVARYANT ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Düzgün ATEŞ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Murat SONGU

İZMİR – 2015

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

LARENKS KANSERLİ HASTALARDA SAĞKALIMI
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN MULTİVARYANT ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Düzgün ATEŞ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Murat SONGU

İZMİR – 2015

ÖNSÖZ

Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren, tüm asistanların eğitimi için özveriyle çalışan, asistanı olarak yetişmekten her zaman gurur duyduğum sayın hocalarım; Doç. Dr. Ercan Pınar, Doç. Dr. Sedat Öztürkcan, Prof. Dr. İbrahim Aladağ, Doç. Dr. Haydar Kazım Önal, Doç. Dr. Hale Aslan ve Op. Dr. Seçil Arslanoğlu'na, her konuda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm tez danışmanım ve kıymetli hocam Doç. Dr. Murat Songu'ya, birlikte çalışma ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum için şanslı hissettiğim tüm değerli uzmanlarıma ve özellikle eğitimime büyük katkısı olduğunu düşündüğüm Op. Dr. Yılmaz Özkul, Op. Dr. Bekir Tatar ve Op. Dr. Abdülkadir İmre'ye en içten dileklerle teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistan arkadaşlarıma, tüm servis hemşirelerine ve servis personellerine teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana her zaman destek olan varlığım kadar bugünlerimi de borçlu olduğum sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Düzgün ATEŞ

İzmir, 2015

İÇİNDEKİLER

1. SİMGELER VE KISALTMALAR	III
2. ŞEKİLLER	IV
3. TABLOLAR	V
4. GİRİŞ	1
5. GENEL BİLGİLER	3
5.1. Larenks Anatomisi	3
5.2. Larenks Embriyolojisi	15
5.3. Larenks Histolojisi	16
5.4. Larenks Fizyolojisi	17
5.5. Larenksin Malign Neoplazmları	17
6. GEREÇ VE YÖNTEM	29
7. BULGULAR	31
8. TARTIŞMA	37
9. SONUÇLAR	48
10. ÖZET	VI
11. ABSTRACT	VII
12. KAYNAKLAR	VIII

1. SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Commite on Cancer
UICC	: Union for International Cancer Control
MR	: Manyetik Rezonans
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
RT	: Radyoterapi
BD	: Boyun Diseksiyonu
FBD	: Fonksiyonel Boyun Diseksiyonu
RBD	: Radikal Boyun Diseksiyonu
K	: Kordektomi
VPL	: Vertikal Parsiyel Larenjektomi
SHL	: Supraglottik Horizontal Larenjektomi
SKL	: Suprakrikoid Larenjektomi
NTL	: Near-Total Larenjektomi
TL	: Total Larenjektomi
HPV	: Human Papilloma Virüs
cm	: Santimetre
mm	: Milimetre

2. ŞEKİLLER

Şekil 1: Larenks kıkırdaklarının ve ligamentlerinin yandan görünüşü (Staubesand J. Larenks. Sobotta İnsan Anatomi Atlası. Türkçe 3. Baskı, 1.Cilt, Urban & Schwarzenberg München, 1990)

Şekil 2: Larenksin internal anatomisi(koronal kesit, posterior bakış) (Moore Keith L. Essential Clinical Anatomy 4th. Edition. Toronto, 2010'dan alınmıştır)

Şekil 3: Anatomik olarak tutulum bölgesine göre larengeal lezyonların sınıflaması.

Şekil 4: Servikal lenf nodlarının dağılım seviyeleri.

3. TABLOLAR

Tablo 5.1. Larenks Kanseri Evrelemesi

Tablo 7.1: Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Tablo 7.2: Tümör lokalisasyonu ve evre dağılımları

Tablo 7.3: Uygulanan cerrahi ve adjuvan tedavi dağılımları

Tablo 7.4: Uygulanan ek cerrahi tedavi dağılımları

Tablo 7.5: Postoperatif patoloji sonuçlarının dağılımları

Tablo 7.6: Postoperatif patoloji sonuçlarına göre evrelendirme sonuçları

Tablo 7.7: Hastaların nüks ve metastaz analizleri

Tablo 7.8: Tek ve çok değişkenli analize göre sağkalım süresine değişkenlerin etkisi

4. GİRİŞ

Son yıllarda, larenks kanseri insidansı yılda yaklaşık 160.000 yeni olgu ile nispeten sabit düzeyde kalmıştır. Hastalık ağırlıklı olarak erkekleri etkilemektedir. Dolayısıyla yaşa göre standardize edilmiş görülme sıklığı cinsiyetler arasında çok fazla değişir ve her yıl 100.000 kişide sırasıyla 5.1 ve 0.6 olgu saptanır. Dünya ölçeğinde erkeklerde larenks kanseri tüm kanser olgularının %2.4'ü ve tüm kanser ölümlerinin %2.1'ini oluşturmaktadır (1). Yaşa göre standardize edilmiş görülme sıklığı ve ölüm oranları erkeklerde son yıllarda yavaş yavaş azalırken, aksine kadınlarda artmıştır (2).

Larenks kanserinde en önemli risk faktörleri yaşam tarzı faktörleri iken (sigara ve alkol tüketimi) asbest, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, tozlar ve solventler gibi meslek yaşamında kullanılan maddeler de larenks kanserinin gelişmesini teşvik etmektedir (3-5). Baş ve boyun kanseri aile öyküsü olan kişilerde genetik faktörlerin etkisine ilişkin bazı kanıtlar larenks kanseri gelişme riskinin yüksek olduğu göstermiştir (6,7).

Bin dokuz yüz doksan beş ile 1999 yılları arasında larenks kanseri tanısı konan tüm Avrupalılarda 6 yıllık genel sağkalım oranı %55'tir (8). Baş ve boyun kanseri tanısı konduktan sonra sağkalımı öngören çeşitli faktörlerin birlikte hareket ettikleri varsayılmaktadır.

Araştırmalar baş ve boyun kanserleri, spesifik olarak larenks kanserleri, tanısından sonra sağkalım süresinin başlıca tümörün evresi ve hastanın yaşına bağlı olduğunu göstermiştir (9,10). Tümör lokalizasyonu da larenks kanseri tanısından sonraki sağkalımın prognostik faktörü olarak belirlenmiştir (11). Supraglotik tümör tanısı konan hastalar glottis tümörü olan hastalara göre daha kısa sağkalım sürelerine sahiptir (5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %70 ve %81). Ancak, bu rakamlar supraglotik tümörü olan hastalara glotis tümörü olan hastalara göre daha ileri evrelerde tanı konduğunu dikkate almamaktadır (12).

Çeşitli çalışmalar farklı tedavi yaklaşımlarının sağkalım üzerine etkisine odaklanmış olmakla birlikte tedavi sonuçları, tedavi seçimi, tümörün boyutu, konumu ve evresi, pozitif boyun lenf düğümlerinin sayısı ve yerleşimi, uzak metastazların varlığı gibi çeşitli faktörlere bağlı olduğundan karşılaştırılabilir

nitelikte değildir (13,14). Ayrıca, küçük tümörlere radyoterapi, adjuvan radyo veya radyokemoterapiyle birlikte veya yalnız başına total veya parsiyel larenjektomi gibi farklı cerrahi yaklaşımlar da (transoral lazer cerrahisi veya açık parsiyel larenjektomi) mevcuttur. İlâveten, ileri evre, ancak yine de rezekte edilebilir tümörlerde organ koruyucu cerrahi amacıyla neoadjuvan kemoradyasyon da önerilmekte ve halen klinik denemelerde araştırılmaktadır. Hasta ve hastalığa özgü karakteristik özelliklere bağlı olduğundan bir tedavi yaklaşımının diğerine kesin üstünlüğü gösterilememiştir. İlâveten, baş ve boyun kanseri olan hastalarda komorbiditelerin varlığı hastalığa spesifik sağkalım süresini anlamlı derecede kısaltmaktadır (15). Ayrıca ikinci primer karsinomların baş ve boyun kanseri hastalarında sağkalım süresini kısalttığı bildirilmiştir (16).

Larenks kanseri hastalarında sağkalımı etkileyen faktörlerin belirlenmesi ve bu konudaki bilgi birikimine katkı sağlamak amacıyla kliniğimizde cerrahi tedavi uygulanan hastalar yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, tümör lokalizasyonu, evre, tümöre ve boyuna yönelik uygulanan cerrahi tedavi, adjuvan tedaviler, histopatolojik sonuçlar, nüks ve uzak metastazlar ve cerrahi sonrası sağkalım süreleri açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı larenks kanseri tanısı konan hastalarda sağ kalım üzerine etkili faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçlarını sunmaktır.

5. GENEL BİLGİLER

5.1. Larenks Anatomisi

Larenks, boyun orta hatta kıkırdak iskeletten oluşan, etrafında ligamentler ve membranlar ile asılı, hareketli, boşlukları mukoza ile örtülü bir organdır. Fonasyon, solunum ve solunum yollarının korunması gibi etkin fizyolojik fonksiyonlar üstlenmiştir. Dil kökünden trakeaya kadar uzanır ve erişkinde C-3 ile C-6 vertebraları düzeyindedir. Larenksin ekstrensek kasları ve tirohiyoid membran, hyoid kemiğe tutunur. Bu nedenle hyoid kemik, larengeal yapılara dahil edilir. Korpus, kornu minus ve kornu majus olmak üzere üç kısımdan oluşur (26).

5.1.1 Larenksin Kıkırdakları

Çift kıkırdaklar:

1. Aritenoid
2. Kuneiform (Morgagni ve Wrisberg kıkırdakları)
3. Kornikulat (Santorini kıkırdakları)
4. Sesamoid (her zaman bulunmayabilir).

Tek kıkırdaklar:

1. Epiglot
2. Tiroid
3. Krikoid

Tiroid kıkırdak: Hıyalin kıkırdaktır. Larenks iskeleti büyük ölçüde bu kıkırdak tarafından oluşturulur (Şekil 1). Birbirine simetrik iki lamina, iki küçük ve iki büyük boynuzdan oluşur. İki laminanın orta hatta birleşmesi ile üstte oluşan çukurluğa *incisura tiroidea*, öndeki çıkıntıya ise *prominensia tiroidea*(*Âdem Elması*)denir. Laminalar 25 yaşında kemikleşmeye başlar, 65 yaşında tamamen kemikleşir (27). Endolarenksteki tümörün tiroid kıkırdağı geçerek dışarı yayılması kıkırdak üzerindeki ossifikasyon alanları nedeniyle olur (27,30). Posterosuperiora

doğru uzanan çıkıntıya *kornu majus*, posteroinferiora doğru uzanan çıkıntıya ise *kornu minus* denir. *Kornu majus*tan başlayıp laminanın medial ve distal kesine doğru uzanan çizgiye *linea obliqua* denir. Bu izgi zerine M. Sternotiroideus, M.Tirohiyoideus ve M. Konstrktr Farengeus Inferior tutunur. Tiroid kıkırdak *kornu minusu* inferiorda krikoid kıkırdak ile eklem yapar. *Kornu majus* hiyoid kemik ile lateral tirohiyoid ligament yardımıyla eklenmeşir. Bu ligament bazen sesamoidkıkırdak içerir. İki lateral tirohiyoid ligament, median tirohiyoid ligament ile birlikte tirohiyoid membranı oluşturur. Bu yapı hiyoid kemikle, tiroid kıkırdağın ilişki kurduğu yerdir (31).

Tiroid kıkırdak larenksin i anatomisini korumaya yönelik kalkan şeklinde bir yapıdır (31). Vokal kordlar ve ventrikülün tiroid kıkırdak i yüzeyindeki yerleşimi, kraniyokaudal doğrultuda incelendiğinde, tiroid kıkırdağın 1/3 orta parçasına, n komissür ise, tiroid çentik ile tiroid kıkırdak alt kenarı arasındaki dikey çizginin tam ortasına rastlar.Bu ilişkinin bilinmesi fonksiyonel larenks cerrahisi açısından önemlidir (22).

Tiroid kıkırdağın dış yüzeyi kolay ayrılabilen perikondrium, i yüzeyi ise n komissür haricinde mukoperikondrium ile kaplıdır (29,32). Dış perikondrium, arka kenarda daha fazla olmak üzere, st ve alt kenarlara sıkıca yapışır. Kıkırdağın i yüzeyi oldukça düzdür. İ yüzde *prominensia tiroidea* ile alt kenar arasındaki mesafenin yaklaşık ortasına denk gelen yerde küçük bir kabartıya n komissür tendonu (*Broyle's Ligaman*) yapışır. Perikondrium içermeyen bu bölge kanser invazyonu için önemlidir.

Karsinom invazyonu olabilecek diğer yerler krikotiroid membranın yapışma yerleri ve tiroaritenoid kasın nde kaynaklandığı yerdir. Perikondrium tümör invazyonuna karşı çok iyi bir bariyerdir. Ancak tümör kıkırdak iinebir kez girdiğinde intakt perikondrium arkasından kıkırdağı geçebilir. Nakayama ve ark, T3 glottik kanserlerde kıkırdak invazyonunun sık olduğunu saptamışlar ve bu olgularda kıkırdak kalsifikasyon derecesinin anlamlı etkileyici bir faktör olduğunu bildirmişledir. Yine kalsifikasyona ek olarak n komissür tutulumu varsa ve tümör 2 cm' den büyükse kıkırdak invazyonu insidansının %71-%92 olduğunu belirtmişlerdir (30).

Krikoid kıkırdak: Hava yolunu sirküler olarak çevreleyen tek bir kıkırdaktır (Şekil 1). Fonksiyonel cerrahi bakımından larenksin en önemli kıkırdağıdır. Ön kısmına *arkus krikoida*, orta kısmına ise *lamina krikoida* denir. İntrensek larenks kasları bu kıkırdaktan kaynaklanır. Aritenoid kıkırdaklar krikoidin üzerine yerleşirler ve bu kıkırdakla sinovial eklem yaparlar. Arkus alt kenarı yanlarda krikotrakeal ligaman vasıtasıyla birinci trakeal halkayla birleşir (33). Karsinomun krikoid kıkırdakta en sık invazyon yaptığı yer posterior süperior kenarıdır (30).

Aritenoid kıkırdaklar: En büyük çift kıkırdaktır ve larenksin en hareketli, en fonksiyonel kıkırdaklarıdır. Krikoid kıkırdağın laminasının superior ve lateralinde yer alan eklem yüzeylerine otururlar. İki muskuler çıkıntı posterior ve laterale doğru hareketlerini sağlar. Vokal tendon ise vokal çıkıntı ucundan başlar ve önde tiroid kıkırdağa bağlanır. Aritenoide tümör invazyonu en sık eklem kapsülünün yapışma noktasında olmaktadır (30).

Kornikulat kıkırdaklar (Santorini kıkırdağı): İki adettir. Aritenoidkıkırdağın apeksi ile eklem yaparlar. Fibroelastik yapıdadır, posteriora ve mediale doğru uzanırlar (31).

Kuneiform kıkırdaklar (Wrisberg kıkırdağı): Arieplottik kıvrım içinde bulunur ve pasif destek sağlarlar. Fibroelastik yapıdadır ve her zaman bulunmayabilirler (26).

Epiglot: Larenksin üst bölümünde dilin ve hiyoid kemiğin arkasında yukarı ve arkaya doğru uzanır. Alttaki sivri uçlu kısmına petiol denir ve tiroid kıkırdak iç yüzeyine tiroepiglottik ligaman ile tutunur. Larengeal yüzünün alt ucundaki üçgen çıkıntı olan “tüberkül” (Zermak Tüberkülü) ön komissüre 1-1,5 cm uzaklıktadır (29).

Önde hiyoid kemik arka yüzüne hiyoepiglottik ligaman ile tutunur. Median ve lateral glossoepiglottik foldlar vallekula oluşturmak üzere dilin farengeal parçası ve farenks lateral duvarına uzanır (34).

Epiglot üzerinde serömüköz glandlar içeren küçük delikler mevcuttur ve bunlar petiol bölümünde daha sıktır. Epiglotun üst kısmı daha geniştir ve bir bölümü

hyoidin üzerinde kalır. Epiglotun infrahyoid kısmındaki kanserin kıkırdağı geçip yayılması daha sıktır. Bu yayılım hem deliklerden geçerek, hem de serömüköz gland duktusları ve damarlardan geçerek olur (30).

5.1.2. Larenksin Ligament ve Membranları

5.1.2.1. Ekstresek Ligamentler

Tirohyoid membran: Tiroid kıkırdak üst kenarından hyoid kemiğinkorpusuna uzanır (Şekil 1). Membranın medialdeki kalınlaşmış bölümüne median tirohyoid ligaman denir. Her iki tarafta lateralde, tiroid üst kornusunun yaklaşık 1 cm yukarısında membranda incelmeye görülür. Buradan superior larengeal arter, superior larengeal sinir ile birlikte membranı delerek larenkse girer (35). Lateral tirohyoid ligamanlar, membranın posterior sınırını oluşturur.

Membranın dış yüzü hyoid kemiğin korpusu, tirohyoid, sternohyoid ve omohyoid kaslarıyla komşudur. İç yüzeyi ise ortada epiglot ve yanlarda piriform sinüsler ile komşudur. Tirohyoid membran preepiglottik boşluğun ön duvarını oluşturur (33). Tiroid kıkırdak üst kısmını aşan tümöral yayılımlar sık görülür fakat tirohyoid membranı geçmesi nadirdir (30,36).

Krikotiroid membran ve ligamentleri: Krikoid kıkırdağı tiroid kıkırdağa bağlar. Bu yapı acil koniotomide minimal kanamayla delinebilir. Çünkü önemli damarsal yapılar içermez (33).

Krikotrakeal ligament: Krikoid kıkırdakla 1. trakeal halka arasındadır (33).

Tiroepiglottik ligament: Epiglotun petiolu ile Broyle's Tendonu (ön komissür tendonu) üst ucu arasında yer alır (33).

Hyoeplottik ligament: Hyoid kemiğin korpusunun posterior yüzeyi ile epiglotun lingual yüzü arasındadır (33).

5.1.2.2. İntrensek Ligamentler

Kuadrangüler membran: Arkada aritenoidin üst kısmından ve önde epiglotun lateral yüzeyinden kaynaklanır. Bu membran aşağıya doğru önde epiglot petiolü ve arkada aritenoid inferior yüzleri arasına yayılan fibröz yapıları oluşturur. Üst ve alt serbest kenarları kalınlaşarak ligament halini alır (29,34):

- Ariepiglottik fold
- Vestibüler fold (ventriküler ligament)

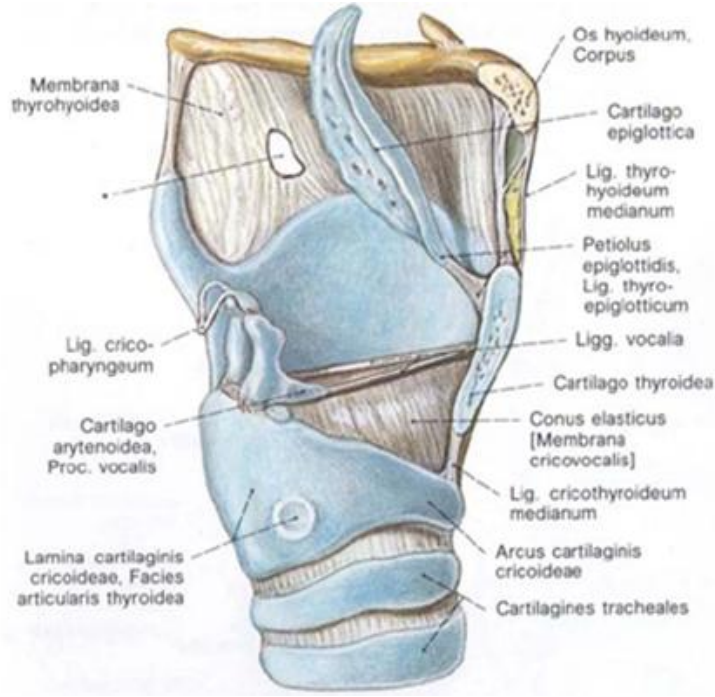
Son zamanlarda Zeitels ve Kirchner hiyoepiglottik ligamanı tarif etmişler ve supraglottik tümörün dil köküne yayılmasına kısmen engel olan esnek bir bariyer olduğunu bildirmişlerdir (37).

Triangüler (krikovokal) membran (konus elastikus): Larenks alt parçasının elastik membranıdır. Anteriorda dar bir tabanla krikoid ve tiroid kıkırdaktan başlar, posteriorda aritenoid vokal proçesine doğru uzanır (Şekil 1). Üst sınırı tiroid kıkırdaktan başlayıp arkada vokal proçese doğru konkav bir hat takip eder. Kenarları serbesttir, medial ve lateral yüzleri kalınlaşıp vokal ligamenti yapar (33).

Median krikotiroid ligament: Konus elastikus kalın ön parçası tarafından oluşturulur (33,38).

Vokal ligament: Vokal kord iskeletini yapar. Konus elastikusun serbest, güçlü olan üst kenarınca oluşturulur (26,31).

Konus elastikus, glottik karsinomun erken yayılımını engelleyen geçici bir bariyer olarak kabul edilebilir. Ancak tümör yaygınlaştıkça subglottik uzanım ve ekstralarengeal yayılım için kolaylaştırıcı bir faktör olabilir (39).



Şekil 1: Larenks kıkırdaklarının ve ligamentlerinin yandan görünüşü (40).

5.1.3. Larenks Kasları

5.1.3.1. Ekstremsk Larenks Kasları (41)

A. Elevatör Kaslar

1. Digastrik

Ön (N. Alveolaris inferior)

Arka (N. Fasialis)

2. Stilohyoid (N. Fasialis)

3. Geniohyoid (N. Hipoglossus)

4. Milohyoid (N. Alveolaris inferior)

5. Hyoglossus (N. Hipoglossus)

6. Genioglossus (N. Hipoglossus)

B. Depresör Kaslar

1. Tirohyoid (N. Hipoglossus)
2. Sternohyoid (Ansa hipoglossi)
3. Omohyoid (Ansa hipoglossi)
4. Sternotiroid (Ansa hipoglossi)

5.1.3.2. İntrensek Larenks Kasları ve Fonksiyonları (41)

1. Abdüktör

Posterior Krikoaritenoid Kas (N. Rekürrens)

2. Addüktörler

Lateral Krikoaritenoid Kas (N. Rekürrens)

İnteraritenoid Kas (N. Rekürrens)

Eksternal Tiroaritenoid Kas (N. Rekürrens)

3. Vokal Kordları Gerenler

İnternal Tiroaritenoid Kas (N. Rekürrens)

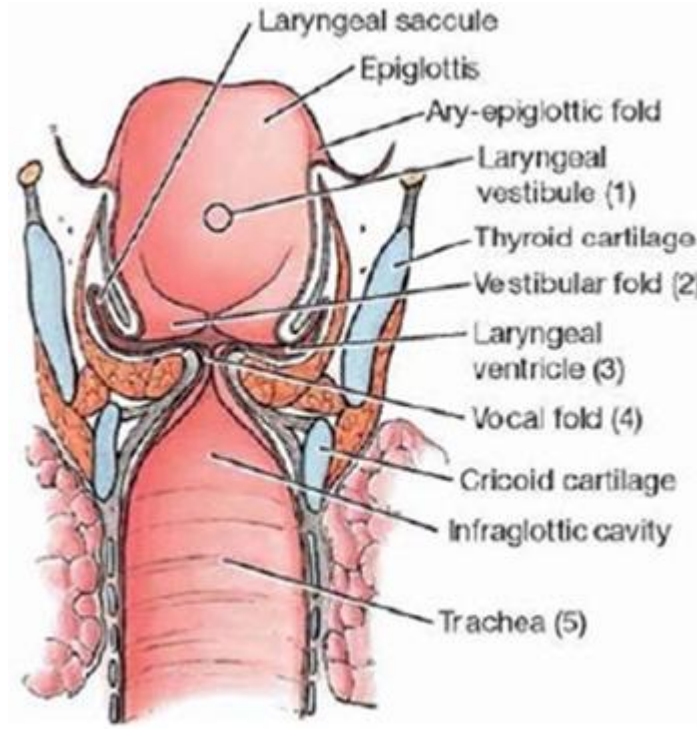
Krikotiroid Kas (N. Laringeus Superior'un Eksternal Dalı)

5.1.4. Larenksin İnternal Anatomisi

Larengeal lümen: Endolarenks iki kıvrımla (yalancı ve gerçek vokalkordlarla) üç kompartmana ayrılır (42-47). Bunlar; *vestibül*, *ventrikül* ve *subglottik kavitedir* (Şekil 2).

Vestibül: Ventriküler bandların serbest kenarının üzerinde kalan larenks bölgesidir (Şekil 2). Anteriorda epiglot posterior yüzü ile preepiglottik alandan, posteriorda aritenoid kıkırdaklar ve interaritenoid kas ile hipofarenksten, lateralde ariepiglottik plika ile sinüs priformisten ayrılmaktadır (31,32,34).

Ventrikül (Sinüs Morgagni): Ventriküler band ve vokal kordlar arasındaki çıkmazdır (22,31). Lateralde tiroid kıkırdak ile arasında sadece tiroaritenoid kas mevcuttur (26,32). Ventrikülün anterior ucunda larengeal sakkül olarak bilinen bir divertikül mevcuttur (Şekil 2) (29,34,48).



Şekil 2: Larenksin internal anatomisi (koronal kesit, posterior bakış) (49).

Ventrikülün submukozaşı çok sayıda serömüsinöz glandlar içerir. Bu ekzokrin glandlardan üretilen sekresyonlar sakkülde birikir. Tiroaritenoid kasın kasılmasıyla vokal kord yüzeyine yayılır ve bu sekresyon mekanik ve immün (lizozom) koruma sağlar (31).

Subglottik alan (İnfraglottik bölge): Vokal kordlar ile krikoid kıkırdağın alt kenarına kadar uzanan alana, subglottik alan denir (Şekil 2) (34-36).

Rima glottis: Her iki vokal kord arasındaki açıklıktır. Vokal kordlar respirasyon sırasında, abduksiyonda iken triangular şekildedir. Fonasyonda ise yarık haline gelir. Maksimal açıklığı erkeklerde 19 mm, kadınlarda 15 mm'ye ulaşır (39).

Glottik açıklığın önde kalan 3/5'ini vokal kordlar; arkadaki 2/5'ini ise aritenoid kıkırdaklar oluşturur (53). Rima glottis yetişkinlerde üst solunum yolunun en dar kısmıdır (32).

Yalancı kordlar(ventriküler band): Ventrikülün üzerinde ventrikülerligamentin ve tiroaritenoid kasın dış parçasının üst kısmını örten mukozanın oluşturduğu yapıdır (32,34). Anteriorda tiroid kıkırdağa, epiglotun yapışma yerinin hemen altına; posteriorda ise aritenoid kıkırdakların korpusuna yapışır (34).

Gerçek kordlar (vokal kord): Sesin çıkması ve alt solunum yolu pasajını korumakla görevlidir. Anteriorda tiroid kıkırdak açısından başlar posteriorda aritenoid vokal proçesine kadar uzanır. Vokal kasların büyük kısmı vokal ligamenti kapatır (31).

Kanlanması az olduğundan beyaz renkli görülürler (29). Epiteli altındaki vokal ligamente sıkıca yapışıkır (32). Bu sıkı yapışma supraglottik ve subglottik ödemin birbirinden bağımsız meydana gelebilmesini açıklar (34).

Vokal kordlar yüzeyden derine doğru 3 tabakada incelenebilir (31):

1. Non keratinize çok katlı yassı epitel
2. Lamina propria
3. Muskulus vokalis

Transisyonel zon, lamina proprianın orta (elastik) ve derin (kollajenöz) tabakasına denir. Bu yapıya göre vokal kordlar içerdiği bu tabakalarla en üsttengövdeye doğru giderek artan sertliğe sahip çok tabakalı birer vibratör olarak görev yaparlar.

Piriform Sinüs: Medialinde ariepiglottik fold, aritenoid ve superior krikoid, lateralinde tiroid laminanın internal yüzeyi, tirohyoid membran, superiorunda lateral glossoepiglottik fold bulunur. İnfiorunda ise krikoid kıkırdağın superior sınırı hizasında özefagus girişi bulunur (31).

5.1.5. Larenksin Potansiyel Boşlukları

Preepiglottik boşluk: Önde tirohyoid membran ve ligamenti, üstte vallekula mukozası, arkada epiglotun anterior yüzü yer alır (50,51,54). Yanlarda paraglottik boşluklara açılır (31). Preepiglottik boşluk, supraglottik tümörlerin, özellikle de epiglottik tümörlerin sıkça invazyon gösterdiği bir alandır (31,34,42). Preepiglottik alana yayılım; epiglotttaki deliklerden doğrudan, epiglottikkıkırdağın parçalanmasıyla, tiroepiglottik ligamentin parçalanmasıyla gerçekleşebilir (39).

Paraglottik boşluk: Glottisin her iki yanında uzanır(31). Lateralde tiroid kıkırdağın iç perikondriumu ve krikotiroid membran; medialde kuadrangüler membran, ventrikül ve konus elastikus; posteriorda piriform sinüs mukozası ile sınırlıdır. Paraglottik boşluk ön, üst kısmında preepiglottik boşluğa açılır (31,55). Paraglottik boşluk komşulukları nedeniyle larengeal kanserlerin yayılımı açısından çok önemlidir. Paraglottik boşluk glottik tümörlerin, transglottik ve supraglottik tümörlerin ekstralarengeal yayılımlarına olanak sağlayabilir (31). Paraglottik alan invazyonu, epiglotun sınırlı tümörlerinin derin invazyonlarında da görülebilir (55).

Reinke boşluğu: Vokal kordun mukozasının altında bulunan, fibröz yapılardan zayıf subepitelyal konnektif doku tabakasıdır. Yukarıda vokal ligamanın superolateral kenarı boyunca, ventrikül tabanına doğru ilerler. Etrafi sağlam fibröz dokuyla çevrelenmiştir. Kordun serbest kenarından 2 mm kadar uzaklıkta yer alır. Kord kanserlerinin, bu aralığa ilerlemesi, lenfatik geçişin başladığını gösterir (33).

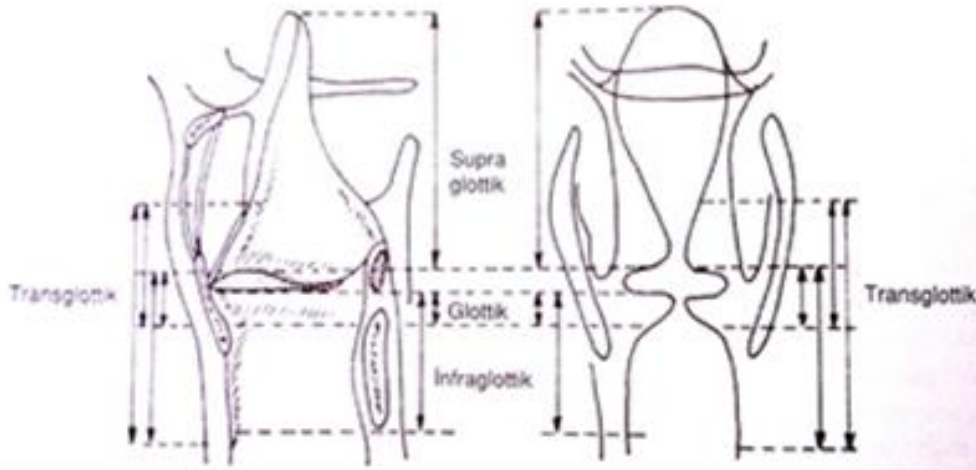
Subglottik boşluk: Trakeaya kadar olan bu bölüm, vokal kordların alt iç yüzeyinden, krikoidin alt seviyesine kadar uzanır. Yanlarda konus elastikus yer alır. Üst bölümü şekil olarak eliptiktir, aşağıya doğru genişleyerek sirküler bir yapı kazanır ve trakeayla devam eder (35).

Frazer, Pressman, Tucker ve Smith tarafından geliştirilen kompartizasyon teorisine göre larenks üç bölümde incelenmektedir (Şekil 3) (56):

1. *Supraglottis*: Epiglotun tepesinden ventrikül apeksine kadar uzanan bölümdür. Epiglotun larengeal yüzü, ariepiglottik foldlar, aritenoid kıkırdağın larengeal yüzü, yalancı vokal kordlar ve ventrikülleri içerir (57).

2. *Glottis*: Ventrikül apeksi ile subglottise doğru 1 cm kadar uzanan bölümdür. Anterior ve posterior komissür, gerçek vokal kordları içine alır (28,57).

3. *Subglottis*: Vokal kordların serbest kenarının 1 cm altından başlayıp krikoid kıkırdağın alt kenarına kadar olan kısımdır (22). Yukarıda konus elastikus ile sınırlıdır (55).



Şekil 3: Anatomik olarak tutulum bölgesine göre lezyonların sınıflaması (56).

5.1.6. Larenksin Kanlanması

Superior ve inferior larengeal arterlerden sağlanır (42-47). Superior larengeal arter, superior tiroid arterden ayrılarak tirohiyoid membranı geçer ve yalancı kordlar üzerinde kalan larenks bölgesini besler. Superior tiroid arterin diğer bir dalı olan krikotiroid arter superior larengeal sinir eksternal dalı ile beraber krikotiroid membranı geçer ve larenks içine girer. Inferior larengeal arter, inferior tiroid arterden

ayrılarak rekürren larengeal sinirle beraber krikotiroid eklem arkasından larenks içine girer. Gerçek kordların altında kalan larenks bölgesini besler (27,31).

5.1.7. Larenksin İnnervasyonu

Larenksin innervasyonu N. Vagustan ayrılan superior larengeal ve inferior larengeal sinir tarafından sağlanır. N. Larengeus superiorun internal ve eksternal dalı mevcuttur. İnternal dal tirohyoid membrandan geçip larenksin supraglottik bölgesinin duyuşal innervasyonunu sağlar. Eksternal dal ise krikotiroid ve inferior konstrüktör kasların motor innervasyonunu sağlar (34).

N. larengeus inferior (*nervus rekürrens*) N. vagustan ayrıldıktan sonra solda arkus aortayı, sağda ise subklavian arteri geçerek yukarı doğru ilerler. Krikotiroid eklemin hemen arkasından larenkse girer. Larenkse girdikten sonra veya girmeden anterior ve posterior dala ayrılır (34). Anterior dalı addüktör daldır. Lateral krikoaritenoid, tiroaritenoid, vokal ve ariepiglottik kasları innerve eder. Posterior dal abdüktör dal adını alır. Vokal kordun abdüktörü olan posterior krikoaritenoid ve addüktör olan interaritenoid kaslara dallar verir. N. larengeus inferiorun posterior dalı ile n. larengeus superiorun internal dalının dorsal dalcıkları, interaritenoid ve posterior aritenoid kaslarının dorsal yüzeyinde lokalize Galen anastomozunu meydana getirirler (41).

5.1.8. Larenksin Lenfatikleri

Boyunda lenf nodlarının dağılımı (58) (Şekil 4):

Seviye I: Submental, submandibular lenf nodları

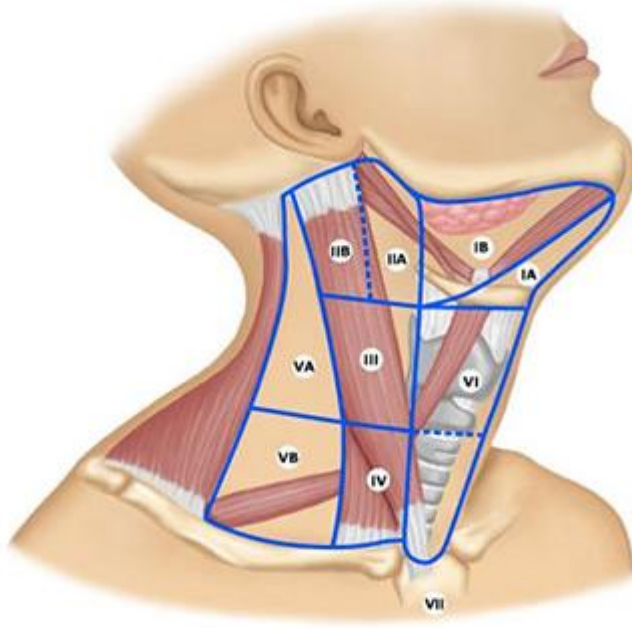
Seviye II: Üst juguler (*jugulodigastrik*) lenf nodları

Seviye III: Orta juguler (*jugulokarotik*) lenf nodları

Seviye IV: Alt juguler (*juguloomohyoid*) lenf nodları

Seviye V: Arka üçgen lenf nodları

Seviye VI: Prelarengeal, paralarengeal, pretrakeal, paratrakeal ve peritiroidal lenf nodları.



Şekil 4: Servikal lenf nodlarının dağılım seviyeleri (27).

Embriyolojik olarak supraglottis ile glottis ve subglottis farklı brankial arklardan oluştuğu için lenfatikler supraglottik ve infraglottik olarak ikiye ayrılır. Bu iki bölge arasında herhangi bir bağlantı yoktur (34).

1) *Supraglottik Bölge Lenfatikleri:* Bu bölgenin lenfatikleri infrahyoid lenf nodüllerine, çoğunlukla üst ve orta juguler zincir lenf nodüllerine tek taraflı veya iki taraflı olarak drene olurlar.

2) *İnfraglottik Bölge Lenfatikleri:* Vokal kordlar lenfatik bakımdan oldukça fakirdir. Subglottik alanda oluşan lenfatik pleksus prelarengeal (Delphian lenf nodu) (25), bilateral olarak pretrakeal, paratrakeal ve derin juguler zincirin supraklaviküler nodüllerine drene olurlar (27,34). Paratrakeal nodüller mediastinal nodüllerle bağlantılıdır.

5.2. Larenks Embriyolojisi

Embriyolojik gelişim trakeobronşial (4 ve 5. brankial ark) tomurcuktan gelişen lateral yapıların orta hatta birleşmesi ile hipofarenksten 4. haftada başlar.

Frazer 1909 yılında supraglottisin bukkofarengial (3 ve 4. Brankial ark) tomurcuktan orta hatta birleşmeden geliştiğini göstererek, orta hat bariyeri oluşmadığından bilateral hastalık riskini rapor etmiştir (56).

Brankiyal arklardan larenks ve komşu yapıların oluşması şu şekilde gerçekleşir:

2.brankiyal ark olan hyoid brankiyal arkının (Reichert Kıkırdağı) ön kısmından hyoid kemiğin üst kısmı ve küçük boynuzu; arka kısımdan stapes, stilohyoid proses ve stilohyoid ligament,

3. brankiyal arktan hyoid kemiğin alt kısmı ve büyük boynuzu,

4. brankiyal arktan tiroid kıkırdak,

5. ve 6. brankiyal arklardan krikoid kıkırdak ve aritenoid kıkırdaklar oluşur (27,38).

Sadece memelilere has bir yapı olan epiglotun kıkırdağı brankiyal ark yapısından gelişmez (38). Farenks tabanının mezoderminden gelişir (59). Epiglot en son gelişen larengeal kıkırdak yapısıdır.

5.3. Larenks Histolojisi

Epiglottun lingual yüzünün tamamı, larengeal yüzünün üst tarafı ve vokal kordlar nonkeratinize çok katlı skuamöz epitel ile kaplıdır. Diğer larengeal alanlar ise silli respiratuar tipte epitel ile döşelidir (27).

Özellikle sigara kullanımına bağlı olarak respiratuar tipteki epitel tamamen skuamöz tipteki epitel ile yer değiştirebilir (60,61).

Tiroid, aritenoid ve krikoid kıkırdak hıyalin tipte olup, epiglot ve diğerleri ise elastik tiptedir. Hıyalin kıkırdaklar yaşlanmayla kalsifikasyona uğrayabilir (62).

5.4. Larenks Fiziolojisi

Larenksin solunum, fonasyon, sfinkter ve yutmaya yardımcı olmak gibi çok önemli fonksiyonları vardır. Larenks cerrahisi sırasında tümör sınırlarının izin

verdiği ölçüde bu fonksiyonların korunmaya çalışılması hastanın yaşam kalitesini artırmak bakımından son derece önemlidir (30,59).

5.5. Larenksin Malign Neoplazmları

Erişkinlerde üst hava yollarının en sık görülen tümörü olmakla birlikte, tüm kanserler içerisindeki oranı %2,2'dir (22). Hastaların çoğu orta-ileri yaştaki erkeklerdir ve 6-7. dekadlarda sık görülür. Geçtiğimiz 40 yıl içinde erkek/kadın oranı 15/1' den 5/1 ve hatta daha aza inmiştir. Bu istatistiksel değişikliğin, kadınların toksik çalışma koşullarında eşit oranda yer edinmeleri ve sigara kullanımının artmasına bağlı meydana geldiği düşünülmektedir (56).

Larenksin malign neoplazmlarının yaklaşık %95'ini yassı epitel hücrelikarsinom oluşturur (22,23).

5.5.1. Etiyolojik Faktörler

Larenks kanseri oluşmasında değişik faktörler rol oynar (63).

Sigara: En önemli risk faktörüdür. Pek çok çalışma artan sigara kullanımı ile riskin arttığını göstermektedir. Filtreli sigara ve hafif tütün ürünlerinin, ağızlıklı sigara ve siyah tütün ürünlerine göre %50 daha az riskli olduğu gösterilmiştir (64). Öte yandan sigaranın bırakılması ile kanser riski belirgin oranda azalmaktadır (61,65).

Alkol: Sinerjik bir etkiyle alkol ve sigaranın birlikte tüketimi riski oldukça arttırmaktadır. Aşırı alkol kullanımının glottik değil, supraglottik kanserlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (66). Fransa kökenli bir çalışmada sigara içenlerde larenks kanseri gelişimi için 13 kat fazla risk, aynı zamanda 1,5 litre/gün'den fazla şarap tüketenlerde 34 kat fazla risk olduğu gösterilmiştir (56).

Meslek: Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, metal tozu gibi maddelere maruziyetin larengeal karsinom riskinin arttığı saptanmıştır (67).

Genetik faktörler: Vogelstein'in tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ya da proto-onkogenlerin aktivasyonu teorisine göre 9p21 mutasyonu, p53 gen

mutasyonu ve 11q13 proto-onkogeninin aktivasyonu tümör gelişimi ile ilişkilidir (56).

İmmünolojik etkenler: İmmün yetmezlikli olanlarda ve immünsupresif tedavi alanlarda malignensi görülme sıklığı artar. Karsinoembriyonik antijen her zaman olmasa da larenks kanserli hastalarda yükselebilmektedir. Tedavidensönra yükselmesi erken rekürrens ve metastazları saptayarak prognozu belirlemede yardımcı olabilir (63).

Premalign lezyonlar: Papillom, keratoz, lökoplazi, kronik larenjit, tüberküloz, sifiliz gibi lezyonlar kansere dönüşebilirler (63).

Viral risk faktörleri: HPV'nin larengeal karsinogenezdeki rolü tartışmalıdır. Almadori ve ark. larenks tümörlerinin üçte birinde HPV DNA varlığını tespit etmiştir (68). Ancak Ha ve Califano HPV'nin tümör gelişiminde anlamlı bir mekanizmaya sahip olduğunu, ancak rolünün bölgesel spesifik olup az sayıda larengeal kanser olgusunda etkin olabileceğini öne sürmüşlerdir (69). Clayman ve ark., larengeal kanser örneğinin %24'ünde HPV pozitifliği tespit etmişlerdir (70).

Gastroözefageal reflü: Aradaki ilişki tam olarak kanıtlanmamış olmasına karşın, gastroözefageal reflü larenks kanseri açısından bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (56).

5.5.2. Histopatolojik Derecelendirme (Diferansiyasyon, Grade):

Yassı epitel hücreli karsinom (YEH Ca)'lar, histolojik olarak, hücresel pleomorfizm, diferansiyasyon derecesi ve mitotik aktivite temel alınarak; iyi, orta ve kötü diferansiye olarak derecelendirilirler (61,65). İyi derece diferansiye tümörlerde epitel hücre serisinde düzenli bir tabakalanma ile bol miktarda keratinizasyon gözlenir (22).

Orta derece diferansiye tümörlerde hücresel anaplastik özelliklere ek olarak tek hücre keratinizasyonu mevcuttur.

Kötü diferansiye tümörlerde ise skuamöz karakter hala fark edilmektedir ancak nükleer pleomorfizm belirgindir ve çok sayıda atipik mitozlar gözlenir (71).

5.5.3. Larenks Kanserlerinin Sınıflandırılması

Larenks kanseri tümörün lokalizasyonuna göre dörde ayrılmaktadır (27,50,52,72):

1. Supraglottik
2. Glottik
3. Subglottik
4. Transglottik

1)Supraglottik Kanserler: Bu bölge kanserleri daha çok ariepiglottik plika, band ventrikül ve epiglot larengeal yüzünden kaynaklanmaktadır. Glottik mesafeye yayılım yüzeysel mukozal yayılım veya paraglottik alandan konus elastikusu invaze ederek olur. Epiglot foraminaları doğal dirençsiz bölgelerdir ve tümör bu foraminallardan vallekula ve dil köküne yayılabilir. Supraglottik kanserlerin en sık yayılma bölgesi preepiglottik alandır. Epiglot larengeal yüzünün orta bölümünden kaynaklanan tümörler preepiglottik alana yayılırken, lateral kenardan kaynaklanan tümörler sıklıkla paraglottik alana yayılır (22).

2)Glottik Kanserler: Gerçek vokal kordlar, anterior ve posterior kommissürden kaynaklanan önde gerçek kord seviyesinin 1 cm, arkada ise 0,5-0,6 cm altına kadar uzanan kanserlerdir (27).Genellikle iyi diferansiyedir ve prognozu iyidir. Ön kommissür tutulumu prognozu olumsuz etkiler. Broyle tendonu tümörün karşı korda yayılmasını engeller. Karşı korda geçiş genellikle kordun alt yüzeyinden mukozal yayılım ile olur. Petiol ve ön kommissürü birlikte tutan tümörlerde tiroid kıkırdak iç perikondriumunun invazyonu sonucu larenks dışına yayılım ihtimali %75'lere yükselir. Subglottik yayılım genellikle ön kommissürden aşağıya direkt invazyon şeklinde olur (22).

3)Subglottik Kanserler:Gerçek kordların önde 1 cm, arkada 0,5-0,6 cm altından krikoid kıkırdak alt sınırına kadar olan bölgeden kaynaklanan kanserlerdir (27). Konus elastikus bu bölge tümörlerinin yukarı yayılmasını engeller. %75'inde krikotiroid membran yoluyla larenks dışına yayılır (22).

4)Transglottik Kanserler: Mc Gavran'ın transglottik tanımı 'larenksin hem supraglottik, hem infraglottik bölümlerini invaze ederek her iki bölgenin izole lezyonlarından daha fazla metastatik lenf nodu oluşturan lezyon' şeklindedir (27). Transglottik terimi kanserin nereden başladığını değil nereye lokalize olduğunu ifade eden klinik tanımsal bir ifadedir. Bu nedenle Union for International Cancer Control (UICC) sınıflamalarında tümörün orjinini esas aldığından transglottik kategorisi kullanılmamaktadır (72).

5.5.4. Larenks Kanserleri Klasifikasyonuna Göre TNM Sistemi:

AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından 2010 yılında son düzenlenmiş şekline göre larenks kanserleri şöyle sınıflandırılır (73):

TNM Sistemi: T (tümör), N (lenf nodu), M (metastaz) öğelerini kapsamaktadır.

Primer tümör

Tx: Tümör değerlendirilemedi

To: Primer tümör yok

Tis: Karsinoma in situ

Supraglottik Tümör

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

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

T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte kord fiksasyonu vardır ve/veya post-krikoid bölge, preepiglottik dokular, paraglottik alan invazedir ve/veya minör tiroid kıkırdak invazyonu (iç korteks) mevcuttur.

T4a:Tümör tiroid kıkırdağı invaze etmiş ve/veya larenks dışına, boyun yumuşak dokularına, tiroide, özefagusa yayılmış.

T4b:Tümör prevertebral boşluğu, mediastinal yapıları invaze etmiş veya karotid arteri kaplamış.

Glottik Tümör

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

T1a: Tümör tek bir vokal kordadır.

T1b: Her iki vokal korda da tümör mevcuttur.

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

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

T4a: Tümör tiroid kıkırdağı invaze etmiş ve/veya larenks dışına, boyun yumuşak dokularına, tiroide, özefagusa yayılmış.

T4b: Tümör prevertebral boşluğu, mediastinal yapıları invaze etmiş veya karotid arteri kaplamış.

Subglottik Tümör

T1: Tümör subglottiste 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 kıkırdağı invaze etmiş ve/veya larenks dışına, boyun yumuşak dokularına, tiroide, özefagusa yayılmış.

T4b: Tümör prevertebral boşluğu, mediastinal yapıları invaze etmiş veya karotid arteri kaplamış.

Bölgesel lenf nodları

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.

No: Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.

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

N2a: En büyük çapı 3-6 cm. arasında tek 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.

Uzak metastazlar

Mx: Uzak metastazlar değerlendirilememektedir.

Mo: Uzak metastaz yoktur.

M1: Uzak metastaz vardır

Tablo 5.1. Larenks kanseri evrelemesi (57).

EVRE-0	Tis	N0	M0
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 N	M0
	Herhangi T	N3	M0
EVRE-IVc	Herhangi T	Herhangi N	M1

5.5.5. Larenks Kanserlerinin Lenf Nodu Metastazı

Larenks kanseri orjinini aldığı bölgeden diğer bölgelere direkt mukozal ve submukozal ilerlemeyle, lenfatik veya vasküler permeasyonla, perinöral yayılım ya da komşu yapılara direkt invazyonla ilerleyebilir (74).

Larenks kanserlerinde boyun metastazları %25-65 oranında görülür ve prognozu belirleyen en önemli faktörlerdendir (75-78). Servikal metastaz riski tümörün yerleşim yerine, diferansiasyonuna, evresine, mukozal infiltrasyonuna, perivasküler ve perinöral invazyonuna bağlıdır (63,79).

Boyun metastazı, klinik muayene ile tam olarak saptanamamaktadır. Bocca'nın yaptığı bir çalışmada klinik muayenede N0 olarak değerlendirilen

hastalarda boyun diseksiyonunu takiben %12 oranında karsinom metastazı olduğu bulunmuştur (27,72).

BT ve MR, palpabl olmayan hastalıklı vakaları belirleme yeteneğimizi geliştirmekle beraber, küçük tümör metastazları yine de gözden kaçabilmektedir (27,72,81). MR'ın, palpasyonda bulunan kısımları saptamada yanılma payı %32 olarak ifade edilmiştir (82).

Klinik olarak negatif kabul edilen boyunlarda gadolinium kontrastlıMR'ın güvenilirliği %60 ve hata payı %15 olarak bulunmuştur (82).

Genel olarak 15 mm'den büyük servikal nodlar potansiyel olarak malign, bundan küçük nodlar ise reaktif veya inflamatuvar olarak değerlendirilirler (27,50).

Nodal metastazı göstermede fizik muayene %70-82 güvenilirliğe karşın, BT %83-93 bilgi verir (27,83).

Birçok araştırmacı servikal metastaz riskinin pirimer tümörün yerleşim yerine göre değiştiğini ifade etmişlerdir (54,74,80).

Glottik Karsinom: Lenfatik ağın az olması nedeniyle boyun metastazı nadirdir. Erken evre glottik kanserlerde boyun metastazı %5'in altındadır. İleri evre kanserlerde bu oran artar (22).

Subglottik Karsinom: Subglottik tümörlerde boyun metastazı oranı %25'tir. Ancak boyundan çok paratrakeal ve üst mediastinal lenf nodlarına metastaz yaparlar (22).İnvazyonun derinliğine göre servikal metastaz yapar. Harrison'a göre %65 paratrakeal nod tutulumu vardır. İkinci sıklıkla juguler zincire metastaz yapar (72).

Supraglottik Karsinom: Supraglottik larenksin lenfatikleri sayısızdır (50-52). Supraglottik tümörlerde servikal metastaz insidansı %25-50 arasında değişir (51,80). Shah ve Tollafsen, kendi serilerinde %40 olarak bulmuşlardır (80). Supraglottik tümörlerin çoğunun orta hatta veya yakınında yerleşmiş olması bilateral metastaz görülme olasılığını artırır (56,80).

5.5.6. Larenks Kanserlerinin Tedavisi

Larenks kanserinin primer tedavisi için cerrahi, radyoterapi veya kemoradyoterapi seçenekleri mevcuttur. Tümörün evresi, lokalizasyonu, hastanın eşlik eden hastalıkları göz önünde bulundurularak kendi tercihi doğrultusunda uygun tedavi seçeneği belirlenmelidir.

5.5.6.1. Parsiyel larenjektomiler

1. Mikroskopik cerrahi:

i. Soğuk diseksiyon: T1 ve bazen T2 glottik tümörler mikroskopik cerrahi ile çıkarılabilir (22).

ii. Lazer eksizyon: Transoral mikroskopik lazer ile kür insidansı, diğer konservatif cerrahiler için rapor edilen en iyi sonuçlarla benzerlik göstermektedir (84).

2. Vertikal parsiyel larenjektomiler (VPL): Tiroid kıkırdağın vertikal tirotomi yoluyla geçildiği, paraglottik alanın vertikal geçilerek çıkarıldığı yaygın kullanılan tekniklerdir.

a) Larengofissür kordektomi (LFK): Hastanın anatomik özellikleri veya tümörün yaygınlığı nedeniyle endoskopik cerrahi yapılamayan durumlarda tercih edilmektedir (22).

b) Vertikal hemilarenjektomi: Tanımı konusunda farklılıklar vardır. Bazı yazarlar vokal kordun lateralinde kalan kıkırdak parçasıyla birlikte çıkarıldığını, bazıları ise hiç kıkırdak çıkarılmadığını belirtmektedirler (22).

c) Frontolateral hemilarenjektomi: Ön kommissüre yaklaşan, tutan veya karşı korda geçen tümörlerde uygulanır (30).

d) Posterolateral hemilarenjektomi: Tümörün aynı tarafta aritenoid mukozasına uzandığı posterior yayımlı tümörlerde uygulanır (30).

e) Genişletilmiş vertikal hemilarenjektomi: Sıklıkla ipsilateral krikoid kıkırdağın üst kısmı da rezeksiyona dâhil edilir (30).

3.Epiglottik larengoplasti: Bilateral hemilarenjektomi gibi geniş rezeksiyonlarda oluşan defekt epiglot ile rekonstrükte edilir (22).

4. Horizontal parsiyel larenjektomiler

a. Supraglottik Horizontal Larenjektomi (SHL): Tiroid kıkırdak üst bölümü ile birlikte epiglot, preepiglottik boşluk, band ventrikül, gerekirse dil kökü ve hyoid çıkarılabilir (30,85).

b. Suprakrikoid larenjektomi(SKL)+Krikohyoidopeksi: Tiroid kıkırdağın tümü, paraglottik bölge, epiglot, preepiglottik alan ve her iki vokal kord total çıkarılmaktadır (22).

c. ¾ Larenjektomi: Teknik olarak genişletilmiş supraglottik larenjektomidir. Supraglottik bölgenin tamamıyla birlikte bir vokal kord ve gerektiğinde bir aritenoid çıkarılmaktadır (22).

d. Near Total larenjektomi (NTL): İleri evre larenks kanserlerinde total larenjektomiye alternatif bir tekniktir. Ancak kalıcı trakeostomi gerektirir (86).

5.5.6.2. Total Larenjektomi

Larenks kanseri cerrahi tedavisinde son basamaktır. İlk kez 1873 yılında Billroth tarafından yapılmış ve günümüzde halen sıklıkla uygulanmaktadır (22,87).

5.5.6.3. Bölgesel lenf nodlarının eksizyonu (Boyun disseksiyonları)

Larenks kanserlerinde N+ olgularda teropatik, N0 olgularda profilaktik amaçlı olarak boyun disseksiyonları uygulanmaktadır. Yapılış şekline göre boyun disseksiyonları kapsamlı ve seçici olabilir. Larenks kanserinde boyun metastazının evresine göre aşağıdaki boyun disseksiyonları uygulanabilir.

1- Kapsamlı boyun disseksiyonları

a) Radikal boyun disseksiyonu: I-V zonlardaki lenf nodları, SKM kası, internal juguler ven (İJV), spinal aksesuar sinir (SAS) ve submandibuler tükrük bezi ile birlikte rezeke edilir.

b) Genişletilmişradikal boyun diseksiyonu: Radikal boyun diseksiyonunda çıkarılan yapılara ek olarak retrofarengeal, parafarengeal, mediastinal veya aksiller lenf nodları ile birlikte bazı kranial sinirler, diğer kaslar, deri veya karotid arterin de rezeksiyona katılır.

c) Modifiye radikal boyun diseksiyonu: Zon I-V'teki tüm lenf nodlarının rezeksiyonu yapılmak şartıyla SAS, SKM kası, submandibuler tükürük bezi ve İJV'den birinin, ikisinin veya her üçünün birden korunduğu tekniktir.

- *Modifiye radikal boyun diseksiyonu tip-I:*SAS korunur.
- *Modifiye radikal boyun diseksiyonu tip-II:* SAS ve İJV korunur.
- *Modifiye radikal boyun diseksiyonu tip-III (fonksiyonel boyun*

diseksiyonu): SAS, SKM kası ve İJV korunur.

2- Seçici boyun diseksiyonları: N0 olgularda primer lezyonun yerine göre;

a) Lateral boyun diseksiyonu (Zon II, III ve IV)

b) Anterolateral boyun diseksiyonu (Zon II, IV ve VI)

c) Santral boyun diseksiyonu (Zon VI) yapılabilir.

5.5.6.4. Radyoterapi

Tümörün yayılım bölgeleri, hastanın tıbbi durumu, hasta ve yakınlarının seçimi ile tedaviyi yapacak merkezin deneyimleri ve olanaklarına göre larenks kanserlerinde radyoterapi primer tedavi şekli olarak ya da kemoterapi ve/veya cerrahi tedavi ile birlikte kombine olarak kullanılmaktadır. Erken evre supraglottik ve glottik kanserlerde konservatif parsiyel larenjektomi ile radyoterapinin eşit sağkalım sağladığı yönünde birçok çalışma vardır. Rezektabıl lokal ileri evre tümörlerde klasik yaklaşım postoperatif radyoterapi iken son yıllarda organ koruyucu kemoradyoterapi protokolleri de artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Bu protokollerin başarısızlığında ise kurtarma cerrahisi yapılmaktadır. Subglottik kanserlerde ise genel olarak kombine (cerrahi+radyoterapi) tedavi önerilmektedir (25).

5.5.6.5. Kemoterapi

Larenks kanserlerinde kemoterapi bugün için tek başına küratif değildir. Uzak metastazlı olgularda tek seçenek olarak kalabilir. Bu durumda genel sağkalıma katkısının olmadığı ancak bazı semptomların kısa süreli de olsa kontrol altına alınması açısından yararlı olduğu bildirilmiştir. En sık kullanılan kombinasyon Cisplatin+5-Fluorouracil'dir. Yeni ajanlardan paklitaksel, dositaksel, gemsitabin, vinorelbin, topotekan larenks kanserlerinde test edilmektedir. Organ koruyucu protokoller ile gündeme gelen neo-adjuvan kemoterapi ile primer tümörün önemli oranlarda küçüldüğü tespit edilmekle beraber, bu uygulamanın sağ kalımaek bir katkısı henüz gösterilememiştir (25,53).

6. GEREÇ VE YÖNTEM

6.1. Çalışma Planı:

Bu çalışma “İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu”nun 11.12.2014 tarihli ve 245 numaralı kararıyla uygun görülmüştür.

Çalışmamızda 2006 - 2014 yılları arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde larenks kanseri tanısı alan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya kabul etme kriterlerimiz,

- i) Primer tedavi olarak cerrahi (total veya parsiyel larenjektomi) uygulanmış olanlar ve gerektiğinde radyoterapi ve kemoterapi uygulanan,
- ii) Preoperatif, peroperatif ve postoperatif hasta verilerine ulaşılabilen,
- iii) Postoperatif en az 1 yıl süre ile takip edilen hastalar.

Çalışmaya kabul kriterlerine uyan ve verilerine ulaşılabilen 330 hasta çalışmaya dâhil edildi.

6.2. Çalışma Parametreleri:

Hastaların preoperatif, peroperatif ve postoperatif verileri toplandı.

Preoperatif olarak, hastanın tanısı, yaşı, cinsiyeti, sigara ve alkol kullanımı, eşlik eden komorbid hastalıkları; tümörün klinik muayenede gözlenen yerleşimi, endoskopik vokal kord mobilitesi ve AJCC 2010 klavuzuna göre klinik evrelemesi kayıt edildi. Preoperatif trakeotomi açılan hastalarda trakeotomi ile operasyon arasında geçen süre belirlendi.

Peroperatif olarak, hastalara uygulanan cerrahi teknik ve larenjektomiye ek olarak boyun diseksiyonu ve tiroidektomi uygulamaları kaydedildi.

Postoperatif olarak, histopatolojik tanı, yassı epitel hücreli karsinom tanısı alanlarda diferansiyasyon derecesi, tiroid kartilaj invazyonu, perinöral ve

lenfovasküler invazyon ve cerrahi sınırlar patoloji raporlarından toplandı ve patolojik evreleme yapıldı. Postoperatif adjuvan tedavi alanlar belirlendi. Hastaların takip süreleri, varsa nüks görülme süreleri ve nüks tedavisi, metastaz olup olmadığı ve varsa süresi, sağ veya ex olduğu ve postoperatif yaşam süreleri değerlendirildi.

6.3. İstatistik Analiz:

Verilerin analizinde “IBM SPSS Statistics 20” programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiş olup; normal dağılıma sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde ise non-parametrik yöntemler kullanılmıştır. Kantitatif veriler arasındaki ilişkilerin ortaya konulmasında Pearson Correlation ve Spearman’s Rho testlerinden yararlanılmıştır. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında parametrik testlerden Independent-Samples T testinden ve nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testinden yararlanılmış ve homojen grupların oluşturulmasında Duncan testi kullanılmıştır. Bağımsız ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise One-way ANOVA testinden yararlanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square testi kullanılmıştır. Çeşitli faktörlere göre Ex riskinin ortaya konulmasında Odds Ratio (ORs) ve %95 güven aralıklarından (95% CI) yararlanılmıştır. Kantitatif veriler tablolarda ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri ile betimlenmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup, p değeri 0.05’ten küçük ise anlamlı kabul edilmiştir.

7. BULGULAR

Bu çalışmaya dâhil edilen 313 erkek ve 17 kadının demografik özellikleri **Tablo 7.1**'de görülmektedir. Hataların yaş ortalaması 59.4 (37-91) yıl idi. Hastalarda ortalama 48.7 (0-125) paket-yıl sigara kullanım öyküsü mevcuttu.

		N	%
Cinsiyet	Erkek	313	94.8
	Kadın	17	5.2
Yaş	<50	55	16.7
	50-<60	117	35.5
	60-<70	108	32.7
	70+	50	15.2

Tablo 7.1: Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Hastaların %12.1'i glottik karsinom (40 hasta). %37.3'ü supraglottik (123 hasta). %48.5'i transglottik (160 hasta). %1.2'si subglottik karsinom (4 hasta) ve %0.9'u hipofarinks karsinomu (3 hasta) tanısı almıştı. Bu çalışmada hastaların %44.9'unda erken evre (Evre I ve II) karsinom mevcut iken. %55.1'inde lenf düğümü tutulumu mevcut idi (**Tablo 7.2**).

		n	%
Tümör Lokalizasyonu	Supraglottik	123	37.3
	Glottik	40	12.1
	Subglottik	4	1.2
	Transglottik	160	48.5
	Hipofarinks	3	0.9
Klinik Evre	I	26	7.9
	II	122	37.0
	III	113	34.2
	IVA	69	20.9

Tablo 7.2: Tümör lokalizasyonu ve evre dağılımları

Toplam 330 hastanın tamamı primer cerrahi tedavi görmüştü. Bu hastaların 94'üne (%28.5) parsiyel larenjektomi, 232'sine (%70.3) total larenjektomi ve 4'üne (%1.2) near total larenjektomi tedavisi uygulanmıştı. 175 hastaya (%53) adjuvan tedavi uygulanmıştı (**Tablo 7.3**).

		n	%
Cerrahi Teknik	Parsiyel larenjektomi	94	28.5
	Total larenjektomi	232	70.3
	Near total larenjektomi	4	1.2
Adjuvan Tedavi	Yok	155	47.0
	Radyoterapi	149	45.2
	Kemoterapi	2	0.6
	Kemoradyoterapi	24	7.3

Tablo 7.3: Uygulanan cerrahi ve adjuvan tedavi dağılımları

Hastaların 317'sine (%96.1) boyun diseksiyonu ve 54'üne (%16.4) tiroidektomi operasyonu yapılmıştı (**Tablo 7.4**).

		n	%
Boyun Diseksiyonu	Yok	13	3.9
	Lateral	214	64.8
	Posterolateral	77	23.3
	Modifiye radikal boyun diseksiyonu	26	7.9
Tiroidektomi	Yok	276	83.6
	Var	54	16.4

Tablo 7.4: Uygulanan ek cerrahi tedavi dağılımları

Postoperatif patoloji sonuçları incelendiğinde hastaların 324'ünde (%98.2) skuamöz hücreli karsinom görüldüğü ve bunu 2'ser hastada (%0.6) görülen nöroendokrin diferansiyasyon gösteren karsinom ve adenoskuamöz karsinomun izlediği belirlendi. Skuamöz hücreli karsinom tanısı alan hastalardan 70'i (%21.2) iyi diferansiye, 184'ü (%55.8) orta derecede diferansiye, 53'ü (%16.1) kötü diveransiye idi. Hastaların 88'inde (%26.7) tiroid kartilaj invazyonu, 93'ünde (%28.2)

lenfovasküler invazyon. 26'sında (%7.9) perinöral invazyon belirlendi. Cerrahi sınırlar 286 hastada (%86.7) negatif. 28 hastada (%8.5) pozitif ve 16 hastada (%4.8) yakın olarak raporlanmıştı (**Tablo 7.5**).

		n	%
Patolojik Tanı	Skuamöz karsinoma in situ	1	0.3
	Skuamöz hücreli karsinom	305	92.4
	Bazaloid skuamöz hücreli karsinom	19	5.8
	Nöroendokrin karsinom	2	0.6
	Adenoid kistik karsinom	1	0.3
	Adenoskuamöz karsinom	2	0.6
Diferansiasyon	-	23	7.0
	İyi	70	21.2
	Orta	184	55.8
	Kötü	53	16.1
Tiroid Kartilaj İnvazyonu	Yok	242	73.3
	Var	88	26.7
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	237	71.8
	Var	93	28.2
Perinöral İnvazyon	Yok	304	92.1
	Var	26	7.9
Cerrahi Sınır	Negatif	286	86.7
	Pozitif	28	8.5
	Yakın	16	4.8

Tablo 7.5: Postoperatif patoloji sonuçlarının dağılımları

Patoloji sonucuyla yapılan yeniden evrelemede hastaların 98'i (%29.7) erken evre ve 232'si (%70.3) ileri evre olarak değerlendirildi (**Tablo 7.6**).

		n	%
Patolojik Evre	I	13	3.9
	II	85	25.8
	III	81	24.5
	IVA	149	45.2
	IVB	2	0.6

Tablo 7.6: Postoperatif patoloji sonuçlarına göre evrelendirme sonuçları

Postoperatif en az 1 yıl takip edilen hastaların 67'sinde (%20.3) nüks izlenmiş olup bu olguların 19'u (%5.8) uzak metastaz idi (**Tablo 7.6**). Ortalama nüks görülme süresi 19.3 ay, ortalama uzak metastaz görülme süresi 26.6 ay idi.

		n	%
Nüks	Yok	263	79.7
	Var	67	20.3
Nüks Tedavisi	RT	13	19.4
	Cerrahi	6	9.0
	KT	20	29.9
	KT+RT	10	14.9
	Cerrahi+RT	6	9.0
	Cerrahi+KT	1	1.5
	Yok	11	16.4
Postop Metastaz	Yok	311	94.2
	Var	19	5.8

Tablo 7.7: Hastaların nüks ve metastaz analizleri

Sağkalım Analizi

Sağkalım analizleri yapıldığında 330 hastada ortalama sağkalım süresi 49.4 ay (4-94 ay) olarak hesaplandı. Hastalardan 150'si (%45.5) ex ve 180'i (%54.5) sağdı.

Gruplar arasında Pearson Chi-Square Test yardımıyla yapılan karşılaştırmalarda elde edilen sonuçlara göre sağkalım üzerinde;

- Cinsiyet etkilidir ($p<0.05$). Kadınlarda sağkalım erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
- Tümör lokalizasyonu etkilidir ($p<0.05$). Özellikle glottik grupta sağkalım diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
- Tümör lateralizasyonu etkilidir ($p<0.05$). Unilateral yerleşimli tümörlerde sağkalım orta hat yerleşimli veya orta hattı geçen tümörlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

- Klinik ve patolojik evre etkilidir ($p<0.05$). Evre arttıkça sağkalım anlamlı olarak azalmaktadır.
- Tiroid kartilaj invazyonu, diferansiasyon ve lenfovasküler invazyonun sağkalımı anlamlı olarak etkilediği ($p<0.05$) belirlenmiştir.
- Cerrahi sınır negatif olan hastalarda sağkalım süresi anlamlı olarak artmaktadır ($p<0.05$).
- Nüks ve uzak metastaz sağkalımı anlamlı olarak azaltmaktadır ($p<0.05$).
- Yaş grubu etkilidir ($p<0.05$). İleri yaş gruplarında tanı yaşı arttıkça sağkalım süresi anlamlı olarak azalmaktadır.

Tek değişkenli analizde yaş, tümör evresi, tümörün lokalizasyonu, tiroid kartilaj invazyonu, diferansiasyon, lenfovasküler invazyon ve nüks görülmesi genel sağkalım üzerine yüksek derecede önemli etkiler göstermiştir.

	Sağ		Ex		p	OR (95% CI)
	n	%	n	%		
Cinsiyet					0.018	
Kadın	14	7.8%	3	2.0%		1.00 (Referans)
Erkek	166	92.2%	147	98.0%		4.13 (1.16-14.66)
Tümör Lokalizasyonu					0.040	
Supraglottik	69	38.3%	54	36.0%		1.00 (Referans)
Glottik	28	15.6%	12	8.0%		0.55 (0.16-1.18)
Subglottik	4	2.2%	0	0.0%		-
Transglottik	78	43.3%	82	54.7%		1.34 (0.84-2.15)
Hipofarinks	1	0.6%	2	1.3%		2.56 (0.23-28.93)
Taraf					0.004	
Sol	73	40.6%	40	26.7%		1.00 (Referans)
Sağ	50	27.8%	34	22.7%		1.24 (0.69-2.22)
Bilateral	50	27.8%	64	42.7%		2.34 (1.37-3.99)
Orta Hat	7	3.9%	12	8.0%		3.13 (1.14-8.58)
Preoperatif Vokal Kord					0.033	
Normal	107	59.4%	63	42.0%		1.00 (Referans)
Kısıtlı	15	8.3%	11	7.3%		1.24 (0.54-2.88)
Fikse	58	32.2%	76	50.7%		2.34 (1.40-3.53)
Klinik Evre					<0.001	
I	20	11.1%	6	4.0%		1.00 (Referans)
II	76	42.2%	46	30.7%		2.02 (0.75-5.39)
III	59	32.8%	54	36.0%		3.05 (1.14-8.16)
IVA	25	13.9%	44	29.3%		5.87 (2.08-16.53)
Preoperatif Trakeotomi					<0.001	
Yok	170	94.4%	120	80.0%		1.00 (Referans)
Var	10	5.6%	30	20.0%		4.25 (2.00-9.02)
Boyun Diseksiyonu					0.003	
Yok	10	5.6%	3	2.0%		1.00 (Referans)
Lateral	123	68.3%	91	60.7%		2.47 (0.66-9.22)
Posterolateral	41	22.8%	36	24.0%		2.93 (0.75-11.47)
MRBD	6	3.3%	20	13.3%		11.11 (2.29-53.95)
Tiroidektomi					0.005	
Yok	160	88.9%	116	77.3%		1.00 (Referans)
Var	20	11.1%	34	22.7%		2.34 (1.28-4.28)
Adjuvan Tedavi					0.023	
Yok	97	53.9%	58	38.7%		1.00 (Referans)
RT	72	40.0%	77	51.3%		1.79 (1.13-2.83)
KT	0	0.0%	2	1.3%		-
KRT	11	6.1%	13	8.7%		1.98 (0.83-4.70)
Tiroid Kartilaj Invazyonu					<0.001	
Yok	151	83.9%	91	60.7%		1.00 (Referans)
Var	29	16.1%	59	39.3%		3.38 (2.02-5.65)

Lenfovasküler Invazyonu					<0.001	
Yok	144	80.0%	93	62.0%		1.00 (Referans)
Var	36	20.0%	57	38.0%		2.45 (1.50-4.01)
Cerrahi Sınır					0.026	
Negatif	164	91.1%	122	81.3%		1.00 (Referans)
Pozitif	9	5.0%	19	12.7%		2.84 (1.24-6.49)
Yakın	7	3.9%	9	6.0%		1.73 (0.63-4.77)
Patolojik Evre					<0.001	
I-II	73	40.6%	25	16.7%		1.00 (Referans)
III	51	28.3%	30	20.0%		1.72 (0.91-3.26)
IVA	56	31.1%	93	62.0%		4.85 (2.76-8.51)
IVB	0	0.0%	2	1.3%		-
Nüks					<0.001	
Yok	164	91.1%	99	66.0%		1.00 (Referans)
Var	16	8.9%	51	34.0%		5.28 (2.86-9.26)
Postop Metastaz					<0.001	
Yok	178	98.9%	133	88.7%		1.00 (Referans)
Var	2	1.1%	17	11.3%		11.38 (2.58-50.09)
Yaş Grubu					0.001	
<50	38	21.1%	17	11.3%		1.00 (Referans)
50 - <60	71	39.4%	46	30.7%		1.45 (0.73-2.86)
60 - <70	54	30.0%	54	36.0%		2.24 (1.13-4.43)
70+	17	9.4%	33	22.0%		4.34 (1.91-9.83)

Tablo 7.8: Tek ve çok değişkenli analize göre sağkalım süresine değişkenlerin etkisi

Multivaryant analizde en güçlü risk faktörleri ilk **tanı konduğu sırada hastanın yaşı, tümör evresi ve rekürenslerin gelişimidir.**

İlk tanı konduğunda hasta yaşının her ilave 10 yıllık dilimi için genel mortalite %50 oranında artmıştır.

Diğer ortak değişkenler için düzenlemeler yapıldığında tümörün N evresi tanı sonrası sağkalımın önemli bir öngörüsül faktördür. N1, N2, N3 lenf nodu tutulumu olan (Evre III ve IV) hastalarda N0 olanlara göre (Evre I ve II) iki kat daha fazla ölüm riski belirlenmiştir.

Tedaviden hastalığın nüks ettiği hastalar, rekürens gelişmeyenlere göre 3 kat daha yüksek olasılıkla yaşamını kaybetmiştir.

8. TARTIŞMA

Bu çalışmada kliniğimizde larenks kanseri nedeniyle primer tedavi olarak cerrahi (total veya parsiyel larenjektomi) uygulanmış olan, gerektiğinde boyun diseksiyonu yapılan ve postoperatif radyoterapi uygulanan 330 hastanın sonuçları değerlendirilerek sağkalımı etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Tanı konduğu sırada hastanın yaşı, tümör evresi ve rekürensler /metastazların varlığının sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmaya alınan hastalarımızın yaş ortalaması 59.4'dü. Bu sayı genel olarak literatürle uyumluluk göstermekteydi (68-70). Portal ve ark. çalışmalarında olgularının %3.2'sini kadın. %96.8'ini ise erkek olarak saptadı (71). Gök ve ark. çalışmalarında olguların %95.91'ini erkek. %4.08'ini ise kadın olarak saptadı (72). Bizim olgularımızın ise 313'ü (%94.8) erkek, 17'si (%5.2) kadındı. Çalışmamızdaki kadın sayısı genel olarak literatürle uyumluluk göstermekteydi (68,69,73,74).

Nordgren ve ark., tümör yerleşimini %73 glottik, %28 supraglottik olarak belirtmişlerdir (73). Finizia ve ark. ise olguların %64.2'sinde glottik, %21.4'ünde supraglottik, %7.1'inde subglottik, %7.1'inde transglottik kanser olduğunu saptamışlardır (75). Weinstein ve ark. %84 glottik, %16 supraglottik kanser saptamışlardır (76). Tüm araştırmaların sonuçlarından görüldüğü gibi en fazla glottik, daha sonra supraglottik ve transglottik, en az sıklıkla da subglottik tümör saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki hastaların dağılımı, %12.1'i glottik (40 hasta), %37.3'ü supraglottik (123 hasta), %48.5'i transglottik (160 hasta), %1.2'si subglottik (4 hasta), ve %0.9'u (3 hasta) hipofarinks karsinomu (3 hasta) tanısı şeklinde idi. Glottik yerleşimli vakaların literatüre göre belirgin olarak düşük ve transglottik yerleşimli vakalarımızın çokluğunun hastaların kliniğimize ileri evrede başvurmalarına ve özellikle erken evreli glottik tümörlerde primer tedavi olarak radyoterapinin seçilmesine bağlı olduğu düşünüldü.

Finizia ve ark., çalışmalarında T evresine göre tümörlerin %17.8'ini T1, %35.7'sini T2, %32.1'ini T3, %14.2'sini T4 olarak saptadı (75). Weinstein ve ark. ise çalışmalarında vakaların %6'sının T1, %48'inin T2, %23'ünün T3, %23'ünün T4 evre olduğunu bildirmişlerdi (76). Bizim çalışmamızdaki olguların 15'i (%4.6) T1 tümör, 130'u (%39.4) T2 tümör, 111'i (%33.6) T3 tümör, ve 74'ü (%22.4) T4 tümör

olarak saptandı ve literatür verilerinin ortalamasına göre ileri T evresi oranının daha yüksek olduğu görüldü.

List ve ark. çalışmalarında larenks kanserli hastaların %38.09'unu evre I, %14.28'ini evre II, %28.57'sini evre III, %19.04'ünü evre IV olarak saptamışlardır (77). Hammerlid ve ark. %47 evre I, %23 evre II, %16 evre III, %14 evre IV larenks kanseri saptamışlardır (78). Erdamar ve ark. ise. %17 evre I, %25 evre II, %35 evre III, %23 evre IV larenks kanseri saptamışlardır (68). Bizim çalışmamızdaki olguların 13'ü (%3.9) evre I tümör, 85'i (%25.8) evre II tümör, 81'i (%24.5) evre III tümör ve 151'i (%45.8) evre IV tümör olarak saptandı ve literatür ile karşılaştırıldığında ileri evre hasta sayısının yüksek olduğu görüldü.

Larenks karsinomlu vakalarda servikal lenf nodu varlığı, hastalığın prognozu açısından önemli bir faktördür (79-81). Birçok çalışma servikal lenf nodu metastazı mevcut olan olgularda 5 yıllık sağ kalım oranının yaklaşık %50 oranında azalmakta olduğunu söylemektedir (82). Larenks kanserinde servikal metastaz varlığı ve boyuna yönelik tedavi şeklinin sağkalım üzerinde etkisi büyüktür. Tedavi sonrası rekürrenslerin en önemli nedenlerinden biri boyunun yetersiz tedavisidir. Bunun da en önemli nedeni fizik muayene ve radyolojik yöntemlerle saptanmayan occult metastaz (gizli metastaz) varlığıdır (2,55,83). Occult metastaz varlığının tümörün lokalizasyonu. T evresi ve histopatolojik diferansiasyon derecesi ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (52,84).

Servikal metastaz sıklığını etkileyen faktörler arasında tümörün boyutları. semptomların ortaya çıkış süresi gibi faktörler de vardır (5,85). Aynı zamanda ekstralarengeal yayılımın da metastaz insidansını artırdığı ifade edilmiştir (3). Servikal metastaz ile primer tümörün lokalizasyonu arasında yakın bir ilişki vardır (83,86). Mesela glottik kanserlerde servikal metastaz oranı %10'un altında bulunmuş iken supraglottik kanserlerde bu oranın %20-50 arasında değiştiği bulunmuştur (2,34,87). Zengin lenfatik vaskülarizasyondan dolayı ve bazen de kötü diferansiasyona bağlı olarak supraglottik kanserler, erken evrelerde bile sıklıkla klinik olarak tespit edilebilen bölgesel boyun metastazıyla karşımıza gelebilmektedir (88). Sako ve ark. yaptıkları bir çalışmada supraglottik larenks kanseri için %40 servikal metastaz, %18 occult metastaz rapor etmişlerdir (89). Sahah ve Tollefsen

290 tümörlü serilerinde %55 oranında palpabl servikal lenf nodu, %34 oranında da occult metastaz bulmuşlardır (90). Ogura *ve ark.* bölgesel yayılım insidansını %40 olarak bildirmişlerdir (85). Bunların %23'ünü klinik olarak palpabl lenf nodu varlığı ve %17'sini occult metastaz olarak belirtmişlerdir. Kirchner ise palpabl metastaz oranını %48, occult metastaz oranını %40 olarak belirtmiştir (56). Glottik kanserler nadiren metastaz yaparlar. Tiroid kartilaj invazyonu, subglottik ya da supraglottik yayılım gösterdikleri takdirde metastaz yapma olasılıkları artar. Tüm nodal metastaz oranı ise %10'un altındadır (91). Jhonson Jonas yaptığı bir çalışmada glottik tümörlerde %3-7 servikal metastaz bulmuştur (87). Ön komissür tutulumu erken invazyona ve glottik tümörün yayılmasına neden olur ve servikal metastaz ihtimalini arttırır. Bunun sebebi ise anterior komissür ligamentinin (Broyle's ligamenti) aradaperikondrium olmadan kıkırdak içine uzanmasıdır (34,92). Mc Gavran *ve ark.* 96 vakalık çalışmalarında, transglottik kanserlerde servikal metastaz oranını %52 bulmuşlardır (93). Supraglottikte bu oran %33, infraglottikte ise %19'dur ve transglottik metastazın en yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Kowalski *ve ark.*'nin çalışmasında transglottik tümörlerde servikal metastaz oranını %41 olarak rapor etmişlerdir (83). Kirchner *ve ark.* transglottik tümörlerde servikal metastaz oranını %32 olarak bulmuşlardır (56,94). 4 cm'den büyük transglottik tümörlerde ise %55 oranında servikal metastaz bildirmişlerdir. Kowalski *ve ark.* ise klinik muayene ile N0 kabul edilen transglottik tümörlerde %13.6 oranında gizli metastaz varlığı tespit etmişlerdir (83). Bizim çalışmamızda; 40 glottik tümörün 7'sinde (%17.5) servikal metastaz, 4 vakada (%10) ise occult metastaz saptandı. 123 supraglottik kanserli vakaların 55'inde (%44.7) servikal metastaz, 28 vakada (%22.7) ise occult metastaz saptandı. 160 transglottik kanserli hastanın 78'inde (%48.7) servikal metastaz, 36 vakada (%24.3) ise occult metastaz saptandı. Çalışmamızda elde edilen bu sonuçlar literatür ile uyumlu idi. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde de tümörün lokalizasyonu ile servikal metastaz arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu bulundu ($p<0.005$).

Primer lezyonun T evresi de servikal metastaz riskini etkiler (17,92). Papparella, T1 evresindeki tümörlerde %15-40, T2 evresinde %35-42, T3 evresinde %50-65, T4 evresinde %65 servikal metastaz rapor etmişlerdir (56). Shah ve Tollafsen, 352 vakalık serilerinde T1’de %40, T2’de %42, T3’de %55, T4’te ise %65 oranında servikal metastaz bulmuşlardır (56).

Bocca *ve ark.*, supraglottik kanserli hastalarda T1 için %25, T3 için %69 oranında servikal metastaz rapor etmişlerdir (86). Ayrıca T1 için %4, T2 için %12, T3 için %17, T4 için %28 oranında occult metastaz varlığını bildirmişlerdir. Redaelli *ve ark.*, 402 vakalık bir araştırmasında, supraglottik tümörlerde T1 için %10, T2 için %29, T3 için %38, T4 için %57 oranında servikal metastaz bulmuşlardır (97). Ayrıca T1 için %0, T2 için %20, T3 için %25, T4 için %40 oranında occult metastaz tespit etmişlerdir. Ghouri *ve ark.*, glottik tümörlerde T1 için %2, T2 için %10, T3 için %26, T4 için %60 servikal metastaz bulmuşlardır (52). Mc Gavran *ve ark.* yaptıkları çalışmada transglottik tümörlerde %52 servikal metastaz bulmuşlardır (93). Transglottik tümörlerde servikal metastazlar daha çok bu tümörlerin T3 ve T4 lezyonlarında oluşur (98). Bizim çalışmamızda tüm lokalizasyonlarda T1 evreli 15 vakanın 4’ünde (%25) servikal metastaz, 1 vakada ise (%6) occult metastaz tespit edildi. T2 evreli 130 vakanın 40’ında (%30.7) servikal metastaz, 22 vakada ise (%16) occult metastaz tespit edildi. T3 evreli 111 vakanın 37’sinde (%37.7) servikal metastaz, 18 vakada ise (%16.2) occult metastaz tespit edildi. T4 evreli 74 vakanın 35’sinde (%47.2) servikal metastaz, 19 vakada ise (%25.6) occult metastaz tespit edildi.

Glottik tümörlerde T1 ve T2 evreli 21 vakada servikal metastaz tespit edilmedi ve boyun diseksiyonu yapılan vaka yoktu. T3 evreli 10 vakanın 2’sinde (%25) servikal metastaz, 1 vakada ise (%10) occult metastaz tespit edildi. T4 evreli 9 vakanın 3’ünde (%33.3) servikal metastaz, 2 vakada ise (%22.2) occult metastaz tespit edildi. Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızda opere edilen glottik tümör sayısının belirgin olarak düşük olması özellikle erken evre glottik tümörlerde primer tedavi olarak radyoterapinin seçilmesine bağlandı.

Supraglottik tümörlerde T1 evreli 12 vakanın 5’inde (%41.6) servikal metastaz, 2 vakada ise (%16) occult metastaz tespit edildi. T2 evreli 63 vakanın

25'inde (%39.6) servikal metastaz, 14 vakada ise (%22) occult metastaz tespit edildi. T3 evreli 31 vakanın 20'sinde (%64) servikal metastaz, 9 vakada ise (%29) occult metastaz tespit edildi. T4 evreli 17 vakanın 12'sinde (%70.5) servikal metastaz, 5 vakada ise (%29) occult metastaz tespit edildi.

Transglottik tümörlerde, T2 evreli 48 vakanın 14'ünde (%29) servikal metastaz. 7 vakada ise (%14.5) occult metastaz tespit edildi. T3 evreli 49 vakanın 17'sinde (%34.6) servikal metastaz. 4 vakada ise (%8.1) occult metastaz tespit edildi. T4 evreli 63 vakanın 40'ında (%63.4) servikal metastaz 20 vakada ise (%31.7) occult metastaz tespit edildi.

Çalışmamızda, T1 supraglottik kanserlerin servikal ve occult metastaz oranlarının literatüre göre fazla çıkması haricinde diğer bulgularımız genel olarak literatürle uyum göstermekteydi. Bu uyumsuzluğun, yeterli sayıda T1 supraglottik vakamızın olmamasına bağlı olduğu düşünüldü. Aynı zamanda sonuçların istatistiksel analizi yapıldığında tümörün T evresi ile servikal metastaz arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.005$).

Larenks kanserinde boyun metastazlarının varlığı kötü prognozu işaret eder ve sürviyi azaltır (56,85). Nodal metastazı bulunan larenks kanserli hastalarda 5 yıllık sürvi %29-54 arasında iken bölgesel metastazı olmayan hastalarda %65-94.5 arasında değiştiği ifade edilmektedir (131,132). Tutulan lenf nodunun çapı ve sayısı artarsa, birden fazla seviyede lenf nodu tutulumu varsa, ekstrakapsüler yayılım mevcutsa, sürvide belirgin bir azalma olacağı söylenmektedir (7,56). Klinik olarak boyunda lenf nodu palpe edilemeyen larenks kanserli hastalarda (N0) ameliyattan elde edilen boyun spesmenlerinde metastatik lenf nodu bulunma olasılığı %13.6 ile %37 arasında değiştiği belirtilmektedir (6,109,110,132). Bu nedenle boyun klinik olarak negatif bile olsa boynun tedavisi enerjik bir şekilde ele alınmalıdır (115).

Fizik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle N0 kabul edilen boyun için bir kısım cerrah derhal elektif boyun diseksiyonu önerirken, diğerleri ise "bekle gör"ü savunurlar (10,92). Elektif boyun diseksiyonunu savunanlar, occult hastalığı olup da tedavi edilmişlerin, "bekle gör" sonucu klinik olarak hastalık bulgusu verdikten sonra tedavi edilenlere göre sürvilerinin daha iyi olduğunu savunmaktadır (83). Elektif boyun diseksiyonuna karşı olanlar ise, elektif boyun diseksiyonunu ile mortalite ve

morbiditenin arttığını, tedavi süresinin uzadığını, sürvinin ise değişmediğini savunmaktadır (83). Klinik muayenede pozitif lenf nodu olan vakaların ilk tedavisi sırasında boynun tedavisi zorunludur (83). Fakat larengeal karsinomlu hastalarda elektif boyun diseksiyonu yapmak konusunda fikir birliği bulunmamaktadır (3,4,6,15,52,83,102). Tartışmalar özellikle boyun muayenesi ile N0 kabul edilen hasta grubunda artmaktadır (105,106).

Bu durumda tedavi açısından üç seçenek vardır:

1. Elektif radyoterapi
2. Elektif boyun diseksiyonu
3. Metastatik hastalıkla karşılaşınca kadar boynun takibi.

Otörlerin bir kısmı palpasyondaki yanılma payı ve supraglottik bölge tümörlerinin yüksek lenf nodu metastazı riski nedeniyle elektif boyun diseksiyonunu savunmaktadırlar (105,106,133,134). Birçok merkezdeki ortak görüş; eğer gizli metastaz ihtimali %15-20'den yüksek ise elektif boyun diseksiyonu yapılması şeklindedir (3,10,51,135). Bu merkezler klinik olarak negatif boyunlarda rekürrens oranlarını düşürdüğü için standart tedavi olarak elektif boyun diseksiyonunu benimsemiş ve önermişlerdir (117,121,136,137).

Başka bir tartışma konusu ise her iki boyun bölgesine elektif boyun diseksiyonu yapılıp yapılmayacağı hususudur. Bir görüşe göre bütün supraglottik larenks kanserlerinde bilateral boyun diseksiyonu rutin olmalıdır (134,138-140). Diğer görüş primer tümörün yerleşim ve uzanımına göre daha yüksek metastaz riski olan boyun bölgesine ipsilateral boyun diseksiyonu yapmaktır (97,104,141,142). T1-T2 gibi erken evreli supraglottik kanserlerde rutin bilateral boyun diseksiyonunun gerekemeyebileceğini ifade edenler de vardır (142). Bazı çalışmalar ise göstermiştir ki; ipsilateral boyun metastazı ile birlikte kontralateral boyun metastazı yaygın değildir ve bilateral boyun diseksiyonu rutin gerekmez (97,142,143). Bocca. Scola. Vega ile Suarez ve arkadaşları N0 boyunlarda, bilateral elektif boyun diseksiyonu önermektedirler (144-146). Çünkü görünüşte negatif olan diseksiyonların bile %5-8'inde rutin patolojik incelemelerle mikrometastaz tespit edilmiştir (147-148). Ayrıca ışık mikroskobu ile gösterilemeyen mikrometastatik hastalığın immunohistokimyasal ve moleküler çalışmalar ile %5 oranında gösterilebildiği unutulmamalıdır (149,150).

Bizim çalışmamız sonucunda; klinik olarak pozitif olan servikal metastaz varlığında rutin boyun diseksiyonu yapılmasının gerekliliği sonucuna varılmıştır. Asıl tartışma konusu olan N0 larenks kanserlerinde ise klinik parametreler (tümör boyutu, T evresi, histolojik diferansiasyon derecesi) göz önünde bulundurularak yüksek occult metastaz riski düşünülen durumlarda, tümörün anatomik olarak yerleşim yerine göre unilateral veya bilateral elektif boyun diseksiyonu yapılmasının uygun olacağı düşünülmüştür.

Servikal metastaz varlığı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu iddia edilen faktörlerden birisi de tümörün histopatolojik diferansiasyon derecesidir. Epidermoid karsinom, tümör hücrelerinde keratin yapma özelliğinin varlığına göre iyi, orta ve kötü diferansiye olmak üzere üçe ayrılır (3,17). Primer tümörün grade'inin artması boyun metastaz riskini artırmaktadır (5,83,86). Kötü diferansiye (G3) tümörlerin daha hızlı proliferasyon, daha fazla vasküler invazyon gösterdikleri ve bu nedenle de daha çok erken metastaz yaptıkları ileri sürülmüştür. Ama yine de tümör diferansiasyon derecesinin tek başına prognoza etki etmediği ifade edilmiştir (99,100).

Mc Gavran *ve ark.* yaptıkları bir çalışmada 96 hastadan kötü diferansiye (G3) tümörlü 41 hastada %49 oranında, orta diferansiye (G2) tümörlü olan 46 hastada %22 oranında ve iyi diferansiye (G1) tümörlü 9 hastada %11 oranında servikal metastaz bulmuşlardır (93). Giannini *ve ark.*'nin yaptığı bir çalışmada kötü diferansiye (G3) vakalarda boyun metastazı insidansını %70, iyi diferansiye (G1) vakalarda ise %14-30 arasında bulunmuştur (101). Kirchner *ve ark.*'nin yaptıkları bir çalışmada; 50 transglottik tümörlü hastada kötü diferansiye (G3) olanların %63'ünde (8 vakadan 5'i) pozitif servikal lenf nodu bulunurken, iyi ve orta diferansiye (G1 ve G2) olan vakaların %24'ünde (42 vakadan 10'unda) pozitif servikal lenf nodu bulunmuştur (102). Bizim çalışmamızda 330 hastadan G1 (iyi diferansiye) olan 70 vakanın 17'sinde (%24.2) servikal metastaz tespit edildi. G2 (orta diferansiye) olan 184 vakanın 83'ünde (%45.1) servikal metastaz tespit edildi. G3 (kötü diferansiye) 53 vakanın 33'ünde (%62.2) servikal metastaz tespit edildi. Bu sonuçlar literatür ile uyum göstermekle beraber, sonuçların istatistiksel analizi yapıldığında tümörün diferansiasyon derecesi ile servikal metastaz arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p<0.005$).

Tümörün nüks etme ilişkileri incelendiğinde, Weinstein *ve ark.* 25 vakalık suprakrikoid larenjektomi serilerinde lokal kontrol oranını %96 olarak bulmuş ve minimum 18 aylık takiplerinde bu oranın %93 olduğunu saptamışlar (76). Boyun rekürrens oranını %8, uzak metastaz oranını %4 olarak bildirmişler. İleri evre larenks kanserleri olan T3N0, T3N1, T3N2, T3N3 tümörlerde SCL uygulayan Dufour *ve ark.* %7.62 rekürrens belirttikleri çalışmalarında 1, 3 ve 5 yıllık lokal kontrol oranını %97.3, %93.5 ve %91.4 olarak. ortalama larenks koruma oranını %89.9 ve ortalama lokal kontrol oranını %98.3 olarak bildirmektedirler(123). Hall *ve ark.*, larenks kanseri nedeniyle total larenjektomi uygulanan hastalarda lokal kontrol oranını %86 ve boyun kontrol oranını %84 olarak belirtmişlerdir (124). Hall *ve ark.*, parsiyel larenjektomi yaptıkları hastalarda lokal nüks oranını %9.37 ve tüm larenjektomilerde %4.34 olarak belirtmişler. Dufour *ve ark.*, lokal nüks oranını %3.1 olarak saptamışlar (123). Reddy *ve ark.*, %20 ve Modlin *ve ark.* %5 olarak saptamışlar (125,126). Peristomal nüks oranını Keim *ve ark.* %14.7, Stell *ve ark.* ise %4.1 olarak saptamışlar (127,128). Bizim çalışmamızda, total larenjektomi yapılan 232 hastanın 3'ünde (%1.2) peristomal nüks, 20'sinde (%8.6) lokal nüks, 12'sinde (%5.1) boyun nüksü gelişmiştir. Parsiyel larenjektomi yapılan 94 hastanın 12'sinde (%12.7) lokal nüks, 7'sinde (%7.4) boyun nüksü gelişmiştir. 330 hastanın 19'unda (%5.7) boyunda nüks gelişmiştir. Çalışmamızın bu sonuçları literatürü destekler niteliktedir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda tiroid kıkırdak tutulumu ve tümörün evresi ile tümör nüksü arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.005$).

Hoffman *ve ark.*, “National Cancer Data Base” verilerine dayanan incelemelerinde 1985-2001 yılları arasındaki 158426 epidermoid hücreli larenks kanser vakasına dayanarak yaptıkları analizlerde, başlangıç tedavisinin değişmesi ve daha az efektif tedavilerin kullanılması sonucu daha kötü sağkalım sonuçlarının elde edildiğini ve bunun sebebinin, cerrahi olmayan organ koruma stratejilerinin daha geniş kullanılması, endoskopik cerrahi tedavinin daha geniş kullanım olanağı bulması ve boyuna daha konservatif yaklaşımların benimsenmesi olarak belirtmektedirler (129). Sessions *ve ark.*, supraglottik larenks kanseri tedavi sonuçlarında. sağkalım oranlarını %65.5 olarak belirtmişlerdir (130). Hall *ve ark.*, larenks kanseri nedeniyle total larenjektomi yaptıkları hastalarda 5 yıllık sağkalımı %67 olarak belirtmişlerdir (124). Bizim çalışmamızda 2006 ile 2014 yılı arasında

kliniğimizde opere edilen 330 larenks karsinomlu hastanın sağkalım oranının %54.5 olduğu ve hastalardan 130'unun hayatını kaybettiği saptandı. Ortalama sağ kalım süresi ise 49.4 ay olarak bulundu. Total larenjektomi yapılan hastalarda ortalama sağkalım süresi 49.8 ay, 1 yıllık sağkalım oranı %89.6, 3 yıllık sağkalım oranı %66.8, 5 yıllık sağkalım oranı %42.5 olarak hesaplandı. Parsiyel larenjektomi yapılan hastalarda ortalama sağkalım süresi 44.7 ay, 1 yıllık sağkalım oranı %92.5, 3 yıllık sağkalım oranı %64.3, 5 yıllık sağkalım oranı %40.9 olarak hesaplandı.

Analizimizin sonuçları göz önüne alındığında larenks kanseri tanısı konduktan sonra sağkalımın birlikte hareket eden çeşitli faktörlere bağlı olduğu açıktır. Çalışma popülasyonumuzda 5 yıllık sağkalım oranı %41.2 olup Sant *ve ark.* tarafından hazırlanan Eurocare-4 raporunda Avrupa için gösterilen orandan (%55) ve Hoffman *ve ark.* tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde geniş bir popülasyon temelli çalışmada saptanan genel ve göreceli sağkalım oranlarından (%52) düşüktür. (13,19). Çalışmaların çoğu larenks kanserinde sağkalıma odaklandığı ve hastalar toplum temelli örnekleme göre değil spesifik kriterlere göre çalışmaya alındıkları için sağkalım oranlarının karşılaştırılmaları zordur. Kliniğimize başvuran hasta popülasyonundaki düşük sosyoekonomik düzeyin sağkalımın ABD ve Avrupa verilerine göre düşük olmasında etkili bir faktör olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda ileri T veya N evrelerindeki hasta oranı popülasyonumuzun yaklaşık %70'ini oluşturmakta olup Hoffman *ve ark.* tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde larenks kanseri hastalarında saptanan dağılıma göre (%38) belirgin olarak yüksektir (19). Sağkalım sonuçlarının ABD verilerine göre düşük olmasının bir diğer sebebi de hastaların kliniğimize ileri evrelerde başvuruyor olmasıdır.

Baş ve boyun kanserli hastaların hepsini göz önüne alan Moline *ve ark.*, ileri N evresinin anlamlı etkileri olduğunu saptamıştır (14). Çalışmamızda ileri N evresinin sağkalıma etki ettiği gösterilmiştir. Tek değişkenli analizde T evresinin sağkalıma etkili bir faktör olduğu izlense de diğer değişkenlerin etkisi kaldırıldıktan sonra multivaryant analizde ileri T evresi yalnız başına sağkalımı herhangi bir şekilde etkilememiştir.

Analizimizde en önde gelen risk faktörü lokal veya bölgesel rekürensistir. Çok değişkenli analizde bu etki daha zayıf olmakla birlikte rekürren hastalının sağkalımı anlamlı ölçüde azalttığı izlenmiştir. Çok değişkenli analizde tümör lokalizasyonunun mortalite riskini anlamlı derecede yükselttiği gösterilememiştir. Transglotik tümörlerin büyük bir çoğunluğu ileri evrede oldukları ve bu nedenle çoğu kez geniş çaplı glottis tümörleri olabildikleri için tek bir orijin belirleme olanaksız hale gelebilmektedir. Diğer birkaç çalışmanın aksine supraglotik tümörleri olan hastalarda risk, glottis tümörü olanlara göre anlamlı derecede artmamıştı (11,19). N evresine göre düzenlemeler yapıldığında tek değişkenli analizde supraglotik tümörlerin önceden gösterilmiş anlamlı etkisi kaybolmuştur. Bu muhtemelen supraglotik tümörlere, çok daha önce solunumsal veya/konuşma zorlukları ile klinik açıdan semptomatik olan glottis tümörlere göre, genellikle daha geç tanı konmuş olma gerçeğinden kaynaklanmaktadır (12,21).

Çalışma popülasyonunun sosyodemografik değişkenleri ve tanı sonrası olaylara ait verilerin hastane kayıtlarından elde edilmesi gerekmiştir. Kayıtların tamamı her zaman gereksinimleri karşılamadığı ve geçerliliği doğrulanamadığı için özellikle komorbiditeler ve hastalığa özgü sağkalımın yorumlanması zordur. Bu nedenle 5-yıllık sağkalım oranının %41.2 olmasında komorbid hastalıkların etkisi tam olarak değerlendirilememiş olabilir. Ancak komorbiditeler tanı konduğu zaman kaydedildiği için en fazla farksız bir yanılığın temsil etmeli, gerçek etkinin abartılı değerlendirilmesine yol açmamalı veya analizimizdeki diğer değişkenlere müdahale etmemelidir.

9. SONUÇLAR

- Larenks kanseri büyük çoğunlukla erkeklerde ve 50-70 yaş arasında görülür.
- En önemli etyolojik faktör sigaradır.
- En sık transglottik, ikinci sıklıkta supraglottik kanser izlenmektedir.
- Larinks malignitelerinin %98.2'si skuamöz hücreli karsinomdur.
- Hastaların %70.3'ü ileri evrede (Evre III-IV) tanı almaktadır.
- Bir yıllık takipte %20.3 nüks, %5.8 uzak metastaz görülmektedir.
- Sağkalım oranı %54.5, ortalama sağkalım süresi 49.4 ay, ortalama 5 yıllık sağkalım %41.2 olarak hesaplanmıştır.
- Total larenjektomi yapılan hastalarda ortalama sağkalım süresi 49.8 ay, 1 yıllık sağkalım oranı %89.6, 3 yıllık sağkalım oranı %66.8, 5 yıllık sağkalım oranı %42.5 olarak bulunmuştur.
- Parsiyel larenjektomi yapılan hastalarda ortalama sağkalım süresi 44.7 ay, 1 yıllık sağkalım oranı %92.5, 3 yıllık sağkalım oranı %64.3, 5 yıllık sağkalım oranı %40.9 olarak bulunmuştur.

Sağkalım sonuçları;

Tek değişkene bağlı analizde yaş, T evresi, N evresi, tümör yerleşimi, tiroid kartilaj invazyonu, diferansiyasyon, lenfovasküler invazyon ve nüks görülmesi sağkalımı anlamlı olarak etkilemektedir.

Tümör lokalizasyonundan bağımsız olarak ileri T evresi tümörlerde servikal lenf nodu metastazı anlamlı olarak artmaktadır.

Tümör lokalizasyonu servikal metastaz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Supraglottik ve transglottik tümörlerde lenf nodu metastazı glottik tümörlere göre daha yüksektir.

Tümörün diferansiyasyon derecesi ile servikal lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

N0 larenks kanserlerinde ise klinik parametreler (tümör boyutu, T evresi, histolojik diferansiasyon derecesi) göz önünde bulundurularak, yüksek occult metastaz riski düşünülen durumlarda, tümörün anatomik olarak yerleşim yerine göre unilateral veya bilateral elektif boyun diseksiyonu yapılması uygun olacaktır.

Multivaryant analiz sonucunda yaş, N evresi ve rekürrenslerin sağkalımı anlamlı olarak etkilediği tespit edilmiştir.

Tiroid kıkırdak tutulumu ve tümörün evresi ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Multivaryant analizde diğer değişkenlerin etkisi kaldırıldığında etki azalmakla birlikte rekürrens sağkalımı anlamlı olarak azaltmaktadır.

Benzer şekilde diğer değişkenlerin etkisi kaldırıldığında yaş ve servikal lenf nodu metastazının sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

10. ÖZET

Larenks Kanserli Hastalarda Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Multivaryant analizi

Larenks kanseri tanısı alan hastalarda sağkalım sürelerinde son yıllarda belirgin bir artış olmamıştır. Tümör evresi, tümör yerleşimi, yaş ve cerrahi yaklaşım gibi bir dizi faktörün tanı ve tedavi sonrası prognozda ortak bir etkisi olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı laringeal kanser tanısı sonrası sağkalımı etkileyen faktörlerin prognozda etkinliğinin multivaryant analiz ile sunumudur. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniğinde 2006-2014 yılları arasında larenks kanseri tanısı ile primer cerrahi tedavi ve gereğinde adjuvan tedaviler uygulanan 330 hastanın bulguları retrospektif olarak incelendi.

Ortalama 5 yıllık sağkalım oranı %41,2 idi. Multivaryant analizde en güçlü risk faktörleri ilk tanı konduğu sırada hastanın yaşı, tümör evresi ve rekürenslerin gelişimidir. Diğer ortak değişkenler için düzenlemeler yapıldığında tümör yerleşimi ve cerrahi yöntem seçiminin sakalımda anlamlı etkisi olmamıştır.

Gelecekteki çalışmalarda teşhis sonrası tedavinin yaşam kalitesine etkileri ve sigara ve alkol azaltılması veya kesilmesi gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin etkilerinin multivaryant analizi araştırılabilir.

Anahtar Kelimeler: Larenks kanseri, Sağkalım, Tümör evresi, Tümör lokalizasyonu, Tedavi yaklaşımları, Yaş.

11. ABSTRACT

Multivariate Analysis of Factors Predicting Survival after diagnosis of laryngeal cancer

Survival in patients with laryngeal cancer has not increased remarkably within the last years. It is presumed that a variety of factors act jointly in predicting survival after diagnosis: tumour stage, tumour site, age and treatment approaches.

The aim of this study is to present results of the prognostic factors from multivariate analysis. A retrospective study was conducted in İzmir Kâtip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital. Cases with laryngeal squamous cell carcinoma which performed primary surgical treatment at years 2006 to 2014, resulting in a population sample of 330 patients.

Overall 5-year survival was 41.2%. The strongest risk factors in multivariate analysis were age at first diagnosis, tumour stage, and the development of recurrences. The choice of treatment and tumour site did not strongly affect survival when adjusting for other factors.

For future research it would be desirable to study the effect of treatment on quality of life in multivariate analysis as well as other modifiable risk factors as smoking and drinking reduction or cessation after diagnosis.

Keywords: Laryngeal cancer, Survival, Tumour stage, Tumour site, Treatment approaches, Age.

12. KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74–108.
2. KID. Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends. 7th ed. Berlin: Robert Koch Institute; 2010.
3. Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabianova E, Fletcher T, et al. Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe. *Am J Epidemiol* 2006;164(4):367–75.
4. Ramroth H, Dietz A, Ahrens W, Becher H. Occupational wood dust exposure and the risk of laryngeal cancer: a population based case-control study in Germany. *Am J Ind Med* 2008;51(9):648–55.
5. Ramroth H, Ahrens W, Dietz A, Becher H. Occupational asbestos exposure as a risk factor for laryngeal carcinoma in a population based case control study from Germany. *Am J Ind Med* 2011;54(7):510–4.
6. Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP, Dal ML, et al. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer* 2009;124(2):394–401.
7. Rudolph E, Dyckhoff G, Becher H, Dietz A, Ramroth H. Effects of tumour stage, comorbidity and therapy on survival of laryngeal cancer patients: a systematic review and a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011 Feb;268(2): 165–79.
8. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009 Apr;45(6):931–91.
9. Molina MA, Cheung MC, Perez EA, Byrne MM, Franceschi D, Moffat FL, et al. African American and poor patients have a dramatically worse prognosis for head and neck cancer: an examination of 20, 915 patients. *Cancer* 2008;113(10):2797–806.
10. Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(10):1172–9.
11. Nguyen-Tan PF, Le QT, Quivey JM, Singer M, Terris DJ, Goffinet DR, 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;50(5): 1172–80.

12. Raitiola H, Pukander J, Laippala P. Glottic and supraglottic laryngeal carcinoma: differences in epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *Acta Otolaryngol* 1999;119(7):847–51.
13. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009 Apr;45(6):931–91.
14. Molina MA, Cheung MC, Perez EA, Byrne MM, Franceschi D, Moffat FL, et al. African American and poor patients have a dramatically worse prognosis for head and neck cancer: an examination of 20, 915 patients. *Cancer* 2008;113(10):2797–806
15. Singh B, Bhaya M, Stern J, Roland JT, Zimble M, Rosenfeld RM, et al. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: a multi-institutional study. *Laryngoscope* 1997;107(9 Pt 1):1469–75.
16. Di Martino E, Sellhaus B, Hausmann R, Minkenber R, Lohmann M, Esthofen MW. Survival in second primary malignancies of patients with head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 2002;116(10):831–8.
17. Eser S, Olcayto E, Karakılınç H, Karaoğlanoğlu O, Yakut C, Ozalan S. Nüfus Tabanlı Kanser Kayıt Merkezleri Veri Havuzu: Sekiz il, 2004-2006 Değerlendirmesi. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, 2006.
18. Tuna E, Özel HE, Özbek C, Aygenç E, Çelikkanat S, Özdem C. Result of Surgically Treated Laryngeal Cancer Patients. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28: 149-153.
19. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 2006;116(9 Pt 2 Suppl 111):1–13.
20. Levine PA, Brasnu DF, Ruparelia A, Laccourreye O. Management of advancedstage laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1997; 30: 101-12.
21. Teknos TN, Hogikyan ND, Wolf GT. Conservation laryngeal surgery for malignant tumors of the larynx and pyriform sinus. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15: 261- 76.
22. Coşkun H. Larenks Kanseri. In: Engin K, Erişen L, ed. Baş Boyun Kanseri, Nobel Tıp Kitabevi, 2003, ss.345-407.
23. Cann CI, Fried MP. Epidemiology of squamous cell cancer of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am* 1985; 18(3):367-88.
24. Spector GJ, Sessions DG, Lenox J, Newland D, Simpson J, Haughey BH. Management of stage IV glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope* 2004; 114:1438-46.

25. Ampil FL, Nathan CO, Caldito G, Lian TF, Aarstad RF, Krishnamsetty RM. Total laryngectomy and postoperative radiotherapy for T4 laryngeal cancer: a 14-year review. *Am J Otolaryngol* 2004; 25: 88-93.
26. Ömür M, Dadaş B. Klinik baş-boyun anatomisi. İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi, 1996; Cilt 1, ss.102-115.
27. Mutlu V. Kliniğimizde Larenjektomi ve Boyun Diseksiyonu Yapılan Hastalarda; Larinksteki Pirimer Tümörün Lokalizasyonu, Büyüklüğü, Evresi Ve Histopatolojisi İle Boyun Metastazı Arasındaki İlişkinin Retrospektif Olarak İncelenmesi. Uzmanlık Tezi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2008.
28. Becker W, Neumann HH, Pfaltz CR. KBB Hastalıkları El Kitabı. Cevanşir B, çeviri editörü. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin ve Çocuk KBB hastalıkları, Baş-Boyun Cerrahisi ve İletişim Bozuklukları Derneği Yayını, İstanbul; 1993, ss.386-427.
29. Kepekçi H. Larenks anatomisi. In: Ömür M, Önder D, Kaleli Ç, editörler. Larenks kanseri ve boyun. İstanbul: Haseki Hastenesi Vakfı Yayını;1992:1-7.
30. Tufano RP, Weinstein GS, Laccourreye O. Larinks Konservasyon Cerrahisi. In: Cummings CW, et al (Eds) (çeviri editörü: Koç C.). Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Güneş Tıp Kitapevleri, 2007, cilt 3, bölüm 102, ss.2346-2380.
31. Sasaki CT, Driscoll BP, Gracco C. Larinks anatomi ve fizyolojisi. In: Ballenger JJ, Snow JB, editors (çeviri editörleri: Şenocak D, Kaleli Ç), Otolarengoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000: 422-436.
32. Harrison DF. Significance and means by which laryngeal cancer invades thyroid cartilage. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 293.
33. Çaylan R. Larenks anatomi ve fizyolojisi. In: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi (Editör: Koç C.), Güneş Kitabevi 2004; 1141-1154.
34. Janfaza P, Montgomery WW, Randolph EW. Baş ve boyunun cerrahi anatomisi (Cansız H, Yüksel S, çeviri editörleri). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 629-674.
35. Williams and Warwick. Gray's Anatomy 36 th British Edition W.B. Saunders Company Philadelphia, Churchill Livingstone; 1980.
36. Lam KH. Extralaryngeal spread of cancer of the larynx: a study with wholeorgan sections. *Head Neck Surg* 1983; 5: 410.
37. Zeitels SM, Kirchner JA. Hyoepiglottic ligament in supraglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104:770.
38. Crelin ES. Development of the upper respiratory system. *Clinical Symposia* 1976; 28(3):20-24.

39. Kirchner JA, Carter D. Intralaryngeal barriers to the spread of cancer. *Acta Otolaryngol* 1987; 103(5-6):503-13.
40. Staubesand J. Larenks. Sobotta İnsan Anatomı Atlası. Türkçe 3. Baskı,1.Cilt, Urban & Schwarzenberg München, 1990
41. Kaya S. Anatomı; Bölüm:1. In: Larenks hastalıkları. Bilimsel tıp yayınevi, Ankara 2002; 19-60.
42. Maue WM, Dickinson DR. Cartilages and ligaments of the adult larynx. *Arch Otolaryngol* 1971; 94: 432-9.
43. Hollinsheat WH. Anatomy for surgeons. Vol 1: The Head and Neck. 3 rd Ed. Philadelphia, JB Lipincott; 1982.
44. Spector GJ. Anatomy of the larynx. In: Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head and Neck. 13th Ed. Edited by Ballenger JJ. Philadelphia, Lea and Febiger; 1985.
45. Petcu LG and Sasaki CT. Laryngeal anatomy and physiology. In: Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head and Neck. 14th Ed. Edited by Ballenger JJ. Philadelphia, Lea and Febiger; 1991.
46. Hast MH. Anatomy of theLarynx. In: Otolaryngology. Vol 3. Edited by English GM. Philadelphia, JB Lippincott; 1993.
47. Fink BR and Demerest RJ: Laryngeal Biomechanics. Cambridge, MA, Harvard University Pres; 1978.
48. Kirchner JA. Pressman and Kelemen's physiology of the larynx 3rd ed. Washington: AAO-HNS Foundation Inc 1986; p: 10-15.
49. Moore Keith L. Essential Clinical Anatomy 4th. Edition. Toronto, 2010; 35-60.
50. Thawley SE. Cysts and Tumors of the Larynx. Paperella MM, et al (Eds): *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1991, Vol 2, Chapter 32, pp: 2307-2370.
51. Lawson W, Billier HF: *Cancer of the Larynx*, Myers EN, et al (Eds): *Cancer of the Head and Neck*. Churchill Livingstone New York 1989, Chapter 22, pp: 533-591.
52. Aydın Ö, Isık AU, Acar A, Cuhruk C. Larenks kanserlerinin preoperatif T evrelemedesinde bilgisayarlı tomografinin değeri. *KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1997; 5(1): 60-63.
53. Kirazlı T, Mıman MC. Larenksin kanser cerrahisi. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Tic. AŞ.; 1997; 12-52.
54. Kirchner JA, Cornoj JL, Holmes ER: Transglottic Cancer Its Growth and Spread within the Larynx. *Arch Otolaryngol* 1974; 99: 247-251.

55. Ömür M, Gökçeer T. Larenks kanserinin yayılma özellikleri. In: Ömür M, Önder D, Kaleli Ç, editörler: Larenks kanseri ve boyun. İstanbul: Haseki Hastanesi Vakfı Yayını 1992; 52-57.
56. Adams GL, Maisel RH. Larinks ve Hipofarinksin Malign Tümörleri. In: Cummings CW, et al (Eds) (çeviri editörü: Koç C.). Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Güneş Tıp Kitapevleri, 2007, cilt 3, bölüm 99, s:2222-2283.
57. Akduman D. Larenks Kanserlerinin Cerrahi Sonuçları; Evrelendirmelerin Preoperatif, İntraoperatif ve Postoperatif Karşılaştırılması; Sağkalım ve Tedavi Sonrası Hayat Kalitelerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. KBB Kliniği, 2007.
58. Kowalski LP. Lymph node metastasis as a prognostic factor in laryngeal cancer. Rev Paul Med. 1993;111(4):42-5.
59. Kaya S. Larenks fizyolojisi ve larenks gelişimi; Bölüm:2 ve 4. In: Larenks hastalıkları. Bilimsel tıp yayınevi, Ankara; 65-75, 124-127; 2002
60. Sternberg SS. Histology for Pathologists. 2nd ed. Lippincott-Raven. Philadelphia 1997; p:391-398.
61. Rosai J, Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Ninth ed., New York 2004; p: 335-350.
62. Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 1999; p: 1038-1047.
63. Kaya S. Larenks Kanseri; Bölüm:17. In: Larenks hastalıkları. Bilimsel tıp yayınevi, Ankara 2002; 539-558.
64. Tuyns AJ et. al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol, Int J Cancer 1988; 41: 483.
65. Mills SE, Gaffey MJ, Frierson HF. Tumors of the Upper Aerodigestive Tract and Ear. Armed Forces Institute of Pathology Washington DC. 2000; pp.45-50.
66. Lowry WS Alcoholism in Cancer of the Head and Neck Laryngoscope 1975; 85: 1275-1280.
67. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology And Genetics of Head and Neck Tumors International Agency for Research on Cancer press Lyon 2005; p: 108-162.
68. Erdamar B, Sütoglu Y, Kıyak E, Sunay T, Katırcıoğlu S, Güven M, Akdag K. Cerrahi tedavi uygulanan larenks kanserli hastaların uzun dönemde yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi. KBB İhtisas Dergisi. 2001; 8(3):219-225.

69. Tas A, Yagiz R, Karasalihoglu AR, Koten M, Adali MK, Uzun C. Assessment of quality of life in patients with laryngeal cancer after surgical treatment Kulak Burun Bogaz İhtis Derg. 2004; 12(3-4):84-90.
70. Aslan I, Baserer N, Yazicioglu E, Oysu C, Tinaz M, Kiyak E, Biliciler N. Near total laryngectomy for laryngeal carcinomas with subglottic extension. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002; 128(2):177-180.
71. Molina Ruiz del Portal JM, Fernandez-Crehuet Serrano MJ, Caballero Villarraso J, Gutierrez Bedmar M, Gomez Gracia E, Fernandez-Crehuet Navajas J. Quality of life in patients treated for early laryngeal cancer, in healthy people and in those with other associated pathologies Acta Otorrinolaringol Esp. 2004; 55(8):381-386.
72. Gök Ü, Karlıdag T, Kaygusuz İ, Yalçın S. Parsiyel Larenjektomi Sonrası fonksiyonel Sonuçlarımız. Türkiye Klinikleri KBB Dergisi. 2003; 3: 4-8.
73. Nordgren M, Abendstein H, Jannert M, Boysen M, Ahlner-Elmqvist M, Silander E, Bjordal K, Hammerlid E. Health-related quality of life five years after diagnosis of laryngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 56(5): 1333-1343.
74. Hanna E, Sherman A, Cash D, Adams D, Vural E, Fan CY, Suen JY. Quality of life for patients following total laryngectomy vs chemoradiation for laryngeal preservation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(7): 875-879.
75. Finizia C, Hammerlid E, Westin T, Lindstrom J. Quality of life and voice in patients with laryngeal carcinoma: a posttreatment comparison of laryngectomy (salvage surgery) versus radiotherapy. Laryngoscope. 1998; 108(10):1566-1573.
76. Weinstein GS, El-Sawy MM, Ruiz C, Dooley P, Chalian A, El-Sayed MM, Goldberg A. Laryngeal preservation with supracricoid partial laryngectomy results in improved quality of life when compared with total laryngectomy. Laryngoscope, 2001. 111(2): 191-199.
77. List MA, Ritter-Sterr CA, Baker TM, Colangelo LA, Matz G, Pauloski BR, Logemann JA. Longitudinal assessment of quality of life in laryngeal cancer patients. Head Neck. 1996; 18(1):1-10.
78. Hammerlid E, Mercke C, Sullivan M, Westin T. A prospective quality of life study of patients with laryngeal carcinoma by tumor stage and different radiation therapy schedules. Laryngoscope. 1998; 108(5): 747-759.
79. Don DM, Anzai Y, Lufkin RB: Evaluation of Cervical Lymph Node Metastases in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Laryngoscope. 1995; 105: 669-673.
80. Capaccio P, Pruneri G, Carboni N, Pagliari AV, Quatela M, Cesana BM, Pignataro L. Cyclin D1 expression is predictive of occult metastases in head and

neck cancer patients with clinically negative cervical lymph nodes. *Head Neck*. 2000; 22(3); 234-240.

81. Alvi A, Johnson JT. Extracapsular spread in the clinically negative neck (N0): implications and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996; 114(1); 65-70.
82. Johnson JT, Barnes EL, Myers EN: The Extracapsular Spread of Tumors in Cervical Node Metastasis. *Arch Otolaryngol*. 1981; 107: 725-729.
83. Kowalski LP, Franca EL, Sabrinho JA: Factors Influencing Regional Lymph Node Metastasis From Laryngeal Carcinoma. *Ann Oto Rhino Laryngol*. 1995;104: 442-447.
84. Richard JM, Garnier HS, Saravan D; Prognostic factor in cervical lymph node metastases. *Laryngoscope*. 1987; 97; 97-101.
85. Lawson W, Billier HF: Cancer of the Larynx, Myers EN, et al (Eds): *Cancer of the Head and Neck*. Churchill Livingstone New York. 1989; 22, pp: 533-591.
86. Bocca E, Calearo C, de Vincentiis I, Marullo T, Motta G, Ottaviani A. Occult metastases in cancer of the larynx and their relationship to clinical and histological aspects of the primary tumor: a four-year multicentric research. *Laryngoscope*. 1984; 94(8); 1086-1090.
87. Johnson Jonas T; A surgeon looks at cervical lymph nodes. *Radiology*. 1990; 175; 607- 610.
88. Fernandez-Vega M, Scola B; Conservation surgery for carcinomas of the supraglottic larynx. In: *La Chirurgia Conservativa Nel Cancro Della Laringe Ed il Problema Linfonodale Correlato: Opinioni e Risultati a Confronto*. Ed. Pacin. Firenze. 1995; 130-135.
89. Kumao Sako, Pradier RN, Marchetta FC, Pickren JW; Fallibility of palpation in the diagnosis of metastases to cervical nodes. *Surgery Gynecology obstetrics*. 1964; 989-990.
90. Shah JP, Tollafsen HR. Epidermoid carcinoma of the supraglottic larynx. Role of neck dissection in initial surgical treatment. *Am J Surg*. 1974; 128: 494-498.
91. Commings CW, Fredrickson JM, Harken LA, Schuller DE: *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 1930-1943; Volume 3.
92. Suen JY; *Cancer of the Neck*, Lawson W, Billier HF; *Cancer of the Larynx*. Myers EN, Suen JY; *Cancer of the Head and Neck*, Chapter 12 and chapter 22. Second Edition. Churchill Livingstone New York, London. 1989; 221-254, 533-591.
93. Malcolm H, Mc Gavran, Bayer WC, Ogura JH: The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. *Cancer*. 1961; 14: 35-45.

94. Kirchner JA: Two Hundred Laryngeal Cancers: Patterns of Growth and Spread as seen in Serial Sections. *Laryngoscope*. 1976; 86: 471-482.
95. Marks JE, Devineni VR, Harven J; The risk of contralateral lymphatic metastases for cancers of the larynx and pharynx. *American Journal of Otolaryngology*. 1992; 13; 34-39.
96. Norris CM, Kuo BF, Tucker GF Jr, Pitser WF. A correlation of clinical staging, pathological findings and five year end results in surgically treated cancer of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1970; 79(6); 1033-1048.
97. Redaelli de Zinis LO, Nicolai P, Tomenzoli D, et al; The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: Therapeutic implications. *Head and Neck*. 2002; 913-918.
98. Kaya S. Larenks Kanseri; Bölüm:17 In: Larenks hastalıkları, Bilimsel tıp yayınevi, Ankara. 2002; 539-558.
99. Eiband JD, Elias EG, Suter CM, Gray WC, Didolkar MS. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the larynx. *Am J Surg* 1989;158(4); 314-317.
100. Barona de Guzman R, Martorell MA, Basterra J, Armengot M, Alvarez-Valde R, Garin L. Prognostic value of histopathological parameters in 51 supraglottic squamous cell carcinomas. *Laryngoscope*. 1993;103(5); 538-540.
101. Giannini A, Gallina E, Histopathological parameters and lymphatic metastases in supraglottic laryngeal carcinoma. *Pathologica*. 1991; 83; 167-175.
102. Kirchner JA, Cornoj JL, Holmes ER: Transglottic Cancer Its Growth and Spread within the Larynx. *Arch Otolaryngol*. 1974; 99: 247-251.
103. Gallo O, Fini-Storchi I, Napolitano L. Treatment of contralateral negative neck in supraglottic cancer patients with unilateral node metastases (N1-3). *Head Neck*. 2000; 22: 386-392.
104. Redaelli de Zinis LO, Nicolai P, Barezzani MG, Tomenzoli D, Antonelli AR. Incidence and distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma; therapeutic implications. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 1994; 14: 19-27.
105. Weber CP, Johnson JT, Myers EN; Impact of bilateral neck dissection on recovery following supraglottic laryngectomy. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surgery*. 1993; 119; 61-64.
106. Weber CP, Johnson JT, Myers EN; The impact of bilateral neck dissection on pattern of recurrence and survival in supraglottic carcinoma. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1994; 120; 703-706.

107. Lee NK, Goepfert H, Wendt CD; Supraglottic laryngectomy for intermediate stage cancer: U.T.M.D. Anderson Cancer Center Experience with Combined Therapy. *Laryngoscope*. 1990; 100; 831-835.
108. Koo BS, Lim YC, Lee JS, Kim YH, Kim SH, Choi EC; Management of contralateral N0 neck in pyriform sinus carcinoma. *Laryngoscope*. 2006; 116; 1268-1272.
109. Byers RM; Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg*. 1985; 150(4); 414-421.
110. Shah JP; Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg*. 1990; 160(4); 405-409.
111. Rodriguez-Cuevas SA, Labastida S; Cancer of the larynx in Mexico: review of 357 cases. *Head Neck*. 1993; 15(3); 197-203.
112. Wiliom M. Tribble, Afifredo Dias; Cervical lymph node metastases. *Archives of Otolaryngology*. 1993; 247-249.
113. Gallo O, Bodoli V, Bottai GV, Franchi A; Prognostic significance of clinically false positive cervical lymph nodes in patient with laryngeal carcinoma. *Cancer*. 1995; 75; 1077-1082.
114. Tomik J, Skladzien J, Modrzejewski M; Evaluation of cervical lymph node metastasis of 1400 patients with cancer of the larynx. *Auris Nasus Larynx*. 2001; 28; 233-240.
115. Köybaşıoğlu A, İleri F, Kemaloğlu YK, İnal E, Ataoğlu Ö, Güngör CT, Yılmaz M; Larenks kanserlerinde lenfatik metastaz bölgeleri. *Türk ORL Arşivi*. 2000; 38(2); 73-79.
116. Hua H, Liu Q, Han Z, Chen J, Li F, Ding H; The study on the occult metastases to cervical lymph node in squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2001; 15(9); 391-392.
117. Clayman GL, Frank DK; Selective neck dissection of anatomically appropriate levels is as efficacious as modified radical neck dissection for elective treatment of the clinically negative neck in patients with squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 124; 348-352.
118. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group; End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection versus type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinoma. *Head Neck*. 1999; 21; 694-702.
119. Zhang B, Xu ZG, Tang PZ; Elective lateral neck dissection for laryngeal cancer in the clinically negative neck. *Journal of Surgical Oncology*. 2006; 93; 464-467.

120. Davidson BJ, Kulkarny V, Delacure MD, Shah JP; Posterior triangle metastases of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg.* 1993; 166(4); 395-398.
121. Ferlito A, Rinaldo A; Level I dissection for laryngeal and hypopharyngeal cancer: is it indicated? *Journal of Laryngology and Otology.* 1998; 112; 438-440.
122. Buckley JG, MacLennan K; Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. *Head Neck.* 2000; 22; 380-385.
123. Dufour X, Hans S, De Mones E, Brasnu D, Menard M, Laccourreye O. Local control after supracricoid partial laryngectomy for "advanced" endolaryngeal squamous cell carcinoma classified as T3. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130(9): 1092-1099.
124. Hall FT O'Brien CJ, Clifford AR, McNeil EB, Bron LF, Jackson MA Clinical outcome following total laryngectomy for cancer. *ANZ Journal of Surgery.* 2003; 73(5): 300-305.
125. Reddy SP, Narayana A, Melian E, Kathuria S, Leman C, Emami B. Stomal Recurrence in Patients With T1 Glottic Cancer After Salvage Laryngectomy for Radiotherapy Failures: Role of p53 Overexpression and Subglottic Extension. *American Journal of Clinical Oncology.* 2001; 24(2): 124-127.
126. Modlin B, Ogura JH. Post laryngectomy tracheal stomal recurrences. *Laryngoscope.* 1969; 79: 239-250.
127. Keim WF, Shapiro MJ, Rosen HO. Study of postlaryngectomy stomal recurrences. *Arch Otolaryngol.* 1965; 81: 183-6.
128. Stell PM, Van Den Broek P. Stomal recurrence after laryngectomy: aetiology and management. *J Laryngol Otol.* 1971; 85(2): 131-40.
129. Hoffman, Henry T. MD, MS, FACS; Porter, Kimberly MPH; Karnell, Lucy H. PhD; Cooper, Jay S. MD; Weber, Randall S. MD; Langer, Corey J. MD; Ang, Kie- Kian MD, PhD; Gay, Greer PhD; Stewart, Andrew MA; Robinson, Robert A. MD, PhD. Laryngeal Cancer in the United States: Changes in Demographics, Patterns of Care, and Survival. *Laryngoscope.* 2006; 116 (Suppl. 111): 1-13.
130. Sessions DG, Lenox J, Spector GJ. Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. *Laryngoscope.* 2005; 115(8): 1402-1410.
131. Lee JG, Krause CJ; Radical neck dissection: Elective, therapeutic, and secondary. *Arch Otolaryngol.* 1975; 101(11); 656-659.

132. Razack MS, Silapasvang S, Sako K, Shedd DP; Significance of site and nodal metastases in squamous cell carcinoma of the epiglottis. *Am J Surg.* 1978; 136(4); 520-524.
133. Fronko EL, Sabrinho JA; Factor influencing regional lymph node metastases from laryngeal carcinoma. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1995; 104; 442-447.
134. Lutz CK, Johnson JT, Wagner RL, Myers EN. Supraglottic carcinoma patterns of recurrence. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990; 99: 12-17.
135. Don DM, Anzai Y, Lufkin RB: Evaluation of Cervical Lymph Node Metastases in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Laryngoscope.* 1995; 105: 669-673.
136. Ambrosch P, Freudenberg L, Kron M, Steiner W; Selective neck dissection in the management of squamous cell carcinoma of the upper digestive tract. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 1996; 253; 329-335.
137. Houck JR, Medina JE; Management of cervical lymph nodes in squamous carcinomas of the head and neck. *Seminars in Surgical Oncology,* 1995; 11; 228-239.
138. Bocca E. Surgical management of supraglottic cancer and its lymph node metastases in conservative perspective. *Ann Otol Rhinol Laryngol,* 1991; 100: 261-267.
139. Hicks WL Jr, Kollmorgen MA, Orner J, Bakamjian VY, Winston J, Loree TR; Patterns of nodal metastasis and surgical management of the neck in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 1999; 121(1); 57-61.
140. Chiu RJ, Myers EN, Johnson JT; Efficacy of routine bilateral neck dissection in the management of supraglottic cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 131(4); 485-488.
141. Rodrigo JP, Cabanillas R, Franco V, Suarez C; Efficacy of routine bilateral neck dissection in the management of the N0 neck in T1-T2 unilateral supraglottic cancer. *HeadNeck.* 2006; 28(6); 534-539.
142. Güney E, Yiğitbaşı OG. Management of N0 neck in T1-T2 unilateral supraglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999; 108: 998 -1003.
143. Wenyue JI, Jinghuan YU, Chao G; Pathologic features of occult metastasis in supraglottic carcinoma. *Chin Med J.* 2001; 114(1); 88-89.
144. Bocca E, Pignataro O, Oldini C, Sambataro G, Cappa C. Extended supraglottic laryngectomy. Review of 84 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1987 Jul-Aug;96(4):384-6. PubMed PMID: 3619281.

145. Suarez C, Llorente JL, Nunez F, Diaz C, Gomez J; Neck dissection with or without postoperative radiotherapy in supraglottic carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993; 109(1); 3-9.
146. Scola B, Fernandez-Vega M, Martinez T, Fernandez-Vega S, Ramirez C; Management of cancer of the supraglottis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 124; 195-198.
147. Van den Breckel MWM, Stel HV, Van der Valk P, Van der Vaal I, Meyer CJLM, Snow GB; Micrometastases from squamous cell carcinoma in neck dissection specimens. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1992; 249; 349-353.
148. Woolgar JA; Micrometastasis in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma: incidence, histopathological features and clinical implications. *Br J Oral Maxillofac. Surg.* 1999; 37; 181-186.
149. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A, Smith RV. Surgical treatment of the neck in cancer of the larynx. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec,* 2000; 62: 217-225.
150. Enepekides DJ, Sultanem K, Nguye C, Shenouda G, Black MJ, Rochon L; Occult cervical metastases: immunoperoxidase analysis of the pathologically negative neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 120; p: 713-717.