

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. BERRAN SERİNDAG' a ait "Baş-boyun kanserli hastalarda anjiojenez belirteçleri ve tedavi üzerine etkileri" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:...../...../2010

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Mehmet SOYDAN İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Murat DİNÇER İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Jüri Üyesi	Yrd .Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun  
...../...../.....tarih ve ...../.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimin süresince her konuda bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve yetişmemde emeği olan tüm hocalarıma, tez çalışmalarımda bilimsel katkı ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Doç. Dr. Murat Dinçer'e, cuma günleri periyodik olarak toplanan baş-boyun tümör konseyi değerli üyeleri Prof. Dr. Baki Adapınar, Prof. Dr. Erkan Özüdoğru, Prof. Dr. Cem Keçik, Doç. Dr. Durmuş Etiz, Doç. Dr. Mustafa Açıkalın, Yrd. Doç. Dr. Melek Kezban Gürbüz, Uzm. Dr. Evrim Çiftçi, Uzm. Dr. Suzan Şaylısoy' a, istatistiksel analizlerdeki sabırlı yardımları için Biyoistatistik Bilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Cengiz Bal, Arş. Gör. Ahmet Musmul, Arş. Gör. Özge Bolluk'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**Serindağ B, Baş-boyun kanserli hastalarda anjiojenez belirteçleri ve tedavi üzerine etkileri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.** Larinks yassı hücreli kanseri yüksek ölüm ve morbidite oranına sahip olup dünyada yılda 500.000 yeni olguya rastlanmaktadır. Larinks kanserinde lokal kontrolü sağlamaya yönelik pek çok tedavi seçeneği bulunmasına karşın bir kısım primer ve pek çok metastatik kanser halen tedaviye dirençlidir. Çalışmamızda tümörlü dokudan elde edilen örneklerdeki CD105, VEGF gibi anjiojenenezde rol oynayan belirteçlerin ve tümöral dokunun BT perfüzyon parametrelerinin (BV, BF, MTT) tedavi üzerine etkileri araştırıldı. Olgulara standart DCF kemoterapi tedavisi 21 gün arayla 2 kür verildi. Tedavi sonrası fizik inceleme, endoskopik inceleme ve radyolojik çalışmalarla tedavi cevapları belirlendi. Çalışmamızda CD105, VEGF pozitifliği ve BT perfüzyon parametreleri (BV, BF, MTT) ile kemoterapi cevabı arasında anlamlı fark bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Anjiojenezis, Baş-boyun kanser, CD105, VEGF, BT Perfüzyon

## ABSTRACT

**Serindağ B, Markers of angiogenesis and effects of angiogenesis markers on treatment in head-neck cancer patients. University of Eskişehir Osmangazi, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Eskişehir, 2010.** Thesis of Medical speciality. Squamous larynx cancer has high mortality and morbidity rates, worldwide incidence is 500.000 new patients per year. Although there are many therapeutic modalities for obtaining local control in Larynx cancer, some part of primary and most metastatic forms of larynx cancer is still refractory to the therapy. The effect on therapy of markers obtained from tumoral tissues as CD 105 and VEGF, which plays a role in angiogenesis, and grades of perfusion parameters for CT ( BV, BF, MTT ) was investigated. Two courses of standard DCF chemotherapy regimen was underwent to patients with 21 day intervals. Response to therapy was determined by ENT specialist physical examination and radiologic investigations. In our study no significant difference between CD 15, VEGF positivity, perfusion parameters for CT ( BV, BF, MTT ) and response to chemotherapy was determined.

**Key Words:** Angiogenesis, Head-neck Cancer, CD105, VEGF. CT Perfusion

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLOLAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Larinks Anatomisi	2
2.2. Larinks Kanserinde Patoloji	3
2.3. Lariks Kanserinde Semptomlar	4
2.4. Larinks Kanserlerinde Tanı	5
2.5. Larinks Kanserlerinde Evrelendirme	6
2.6. Larinks Kanserlerinde Tedavi	8
2.6.1. Genel Tedavi Yaklaşımları	8
2.6.2. Larinks Kanserlerinde Radyoterapi	10
2.6.3. Eşzamalı Kemoradyoterapi	10

2.6.4. Organ Koruyucu Cerrahi	11
2.6.5. Larinks Kanserinde Kemoterapi	12
2.6.6. İndüksiyon Kemoterapai ve Organ Korunması	14
2.7. Larinks Prezervasyonun Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar	16
2.8. Larinks Kanserinde Prognoz	17
2.9. Larinks Kanserinde Tedaviye Yanıtı Belirleyen Faktörler	18
2.9.1. Anjiojenez	19
2.10. Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon Çalışması	20
2.11. CD105 (endoglin)	21
2.12. VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)	22
3.BİREYLER VE YÖNTEM	24
3.1. Olguların Neoadjuvan Kemoterapiye Uygunluk Kriterleri	24
3.2. Neoadjuvan Kemoterapi İçin Dışlanama Kriterleri	24
3.3. ECOG Performans Kriterleri	25
3.4. Evrelendirme ve Takip	25
3.5. Kemoterapi Protokolü	26
3.6. Patalojik Değerlendirme	26
3.7. Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon Protokolü	30
3.8. İstatistik Yöntem	33
4. BULGULAR	34
4.1. Olgu Özellikleri	34
4.2. Olguların Evreleri	34

4.3. Tedavi	36
4.4. Son Değerlendirme Tarihindeki Hastalık Durumu	37
4.5. Hastalık Evresini Etkileyen Faktörler	41
4.6. Neoadjuvan Kemoteapi Yanıtını Belirleyen Faktörler	48
4.7. CD105 ve VEGF ile Bilgisayarlı Tomografi perfüzyon Parametreleri(BV, BF, MTT) Arasındaki İlişki	49
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	62
KAYNAKLAR	64

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BF	: Kan Akışı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BV	: Kan Hacmi
CD105	: Endoglin
CF	: Sisplatin ve 5-fluorourasil
CP	: Kapiller Permeabilite Yüzey Alan Ürünü
DCF	: Docetaksiel ,Sisplatin, 5-fluorourasil
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktör Reseptör
EORTC	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu
EORTC-CTC	: Eastern Cooperative Oncology Group Common Toxicity Criteria
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktör
GETTEC	: Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tete du Cou
KC	: Kısmi Cevap
KT	: Kemoterapi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTT	: Ortalama Geçiş Süresi



MVD	: Microvessel Dansite
PDGF	: Trombosittten Elde Edilen Büyüme Faktörü
PH	: Progressif Hastalık
RT	: Radyoterapi
SH	: Stabil Hastalık
TC	: Tam Cevap
TGFb	:Transforming Growth Factor Beta
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
5-FU	: 5-fluorourasil

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
3.1. İmmünohistokimyasal tetkik ile CD105 ve VEGF'nin görüntülenmesi	28
3.2. BT perfüzyon çalışmaları	31
4.1. Olguların ortalama sağkalım eğrisi	53

**TABLÖLAR**

	Sayfa
3.1. ECOG Hematolojik Toksikite Kriterleri	26
4.1. Hastaların genel özellikleri	35
4.2. Hastaların evreleri	36
4.3. Olguların neoadjuvan tedavi yanıtına göre dağılımları	38
4.4. Kemoterapi sonrası yan etkilerin dağılımı	39
4.5. Son temastaki hastalık durumu	40
4.6. Metastaz yerlerinin dağılımı	40
4.7. Hastalık evresi ile lokalizasyon arasındaki ilişki	42
4.8. Hastalık evresi ile tümör CD105 ilişkisi	43
4.9. Hastalık evresi ile tümör VEGF ilişkisi	44
4.10. Hastalık evresi ile tümör BV BT perfüzyon parametreleri arasında ilişki	45
4.11. Hastalık evresi ile tümör BF BT perfüzyon parametreleri arasında ilişki	46
4.12. Hastalık evresi ile tümör MTT BT perfüzyon parametreleri arasında ilişki	47
4.13. Hastalık evresiyle tümör farklılaşma derecesi arasında ilişki	48
4.14. Tümör evresi ile 2. kür KT sonrası tedaviye yanıt ilişkisi	50
4.15. Tümör lokalizasyonu ile 2. kür KT sonrası tedaviye yanıt ilişkisi	51
4.16. Tümör VEGF skoru ile 2.kür sonrası tedaviye yanıt ilişkisi	52
4.17. Tümör VEGF skoru ile 2.kür sonrası tedaviye yanıt ilişkisi	53

## 1.GİRİŞ

Baş boyun bölgesinin epitelyal karsinomları tipik olarak yassı hücre orijinlidir. Larinks yassı hücreli kanseri yüksek ölüm ve morbidite oranına sahip olup dünyada, yılda 500.000 yeni olguya rastlanmaktadır. Görülme oranı erkeklerde 100,000 de 6,7 iken kadınlarda 100.000 de 1,4'tür. Olguların büyük bir kısmı lokal ileri evrede tespit edilmektedir. Larinks kanserinde lokal kontrolü sağlamaya yönelik pek çok tedavi seçeneği bulunmasına karşın bir kısım primer ve pek çok metastatik kanser halen tedaviye yanıtızsızdır. Cerrahi, radyoterapi veya bu iki tedavi şeklinin ardışık uygulanmasına karşın hastaların ancak % 45'i 2 yıl sonunda hastaliksız sağ kalabilmektedir. Tedaviye kemoterapi eklenmesi organ koruyucu cerrahiye olanak tanınması, lokal kontrolü arttırıp uzak bölgelere yayılımı azaltması nedeniyle genel sağkalımı arttırmaktadır. Kemoterapi uygulaması sonrası hastaların bir bölümünde kısmi ya da tam yanıt sağlanabilirken bir bölümünde stabil hastalık oluşmakta, bir grup hastada da kemoterapiye yanıtızsızlık görülmektedir.

Yeni damar yapımı (anjiojenez) tümör hücrelerinin çoğalması ve büyümesi için mutlak gereklidir. Tümörlerin progresyonu, metastazı ve invazyonunda da anjiojenezin rolünün olduğu düşünülmektedir. Anjiojenez ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki halen net olarak ortaya konulamamıştır. Biz bu çalışmada baş-boyun yassı hücreli tümörlü hastalarda anjiojenez belirteçleri ve tedavi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

Baş boyun kanseri sıklığı artmakta olan bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. ABD’de baş-boyun kanserleri tüm kanserlerin %4’ünü ve kanser ölümlerinin de %2’sini oluşturmaktadır (1). Ülkemizde sağlıklı veriler olmamakla birlikte Fırat ve Hayran’ın Türkiye çapında hastanelerde yatan hastaların tanılarına göre yaptıkları analiz bu konuda fikir verebilir (2). Bu çalışmada 1992 yılında hastanelere yatan erkek kanser hastalarının %3,1’ini oral kavite ve farenks kanserleri, %6,4’ünü larinks kanseri olmak üzere, %9,5’ini baş-boyun kanserleri oluşturmaktadır. Kadınlarda ise %2,92’si oral kavite ve %3,5’i larinks olmak üzere kanserli hastaların %6,4’ü baş boyun kanserlidir. Araştırmacılar oranların göreceli olarak yüksek çıkmasını bir hastanın birden fazla hastaneye yatış yaptırmasına bağlamışlardır. Kanserden ölümler incelendiğinde 100000 kişilik popülasyonda erkeklerde oral kavite ve farenks %0,1 ve larinks %2,4 olmak üzere, baş boyun kanserleri %2,5 ölüme neden olmaktadır. Kadınlarda ise 100000 kişilik popülasyonda baş-boyun kanserleri %0,7 ölümden sorumlu bulunmuştur. Larinks kanserleri erkeklerde en fazla ölüme neden olan kanserler sıralamasında akciğer, mide, prostat, lösemi ve barsak kanserlerinin ardından altıncı sırada gelmektedir.

Baş-boyun kanserlerine neden olan faktörlerin saptanması amacıyla pek çok epidemiyolojik ve etyolojik çalışma yapılmış ve bu hastalığın gelişmesinde rolü olabilecek faktörler saptanmıştır. Bu faktörlerin başında tütün ve alkol kullanımı gelmektedir. Baş-boyun yassı hücreli kanserli hastaların %85-95’inin tütün ve/veya alkol kullandığı bilinmektedir. Tüm dünyada yaklaşık 1 milyar kişinin sigara ve 600 milyon kişinin de tütün çiğneme şeklinde tütün kullandıkları hesaplanmaktadır (3-4). Epidemiyolojik çalışmalar gelişmiş ülkelerde tütün kullanma alışkanlığının yılda %1,5’lik düşüş, buna karşın dünya nüfusunun altıda beşini oluşturan gelişmekte olan ülkelerde ise yılda %2’lik bir artış gösterdiğini belirtmektedir (5). Baş-boyun kanserli hastaların yaklaşık %75’inin alkol kullandığı bildirilmektedir. Alkol kullanımının özellikle farenks kanserlerinin gelişiminde daha etkili olduğu ve aşırı alkol kullanımının larinks kanseri gelişme riskini 2,5 kat artırdığı saptanmıştır. Sigara ve

alkolün bir arada kullanılmasının ise, daha fazla risk artışına neden olduğu bildirilmektedir (5-7).

Baş-boyun kanserlerinin yarısını larinks kanserleri ve larinks kanserlerinin yarısını da glottik kanserler oluşturur (1). İleri evre baş-boyun kanserlerinde tedavi olasılığı diğer kanserlerle karşılaştırıldığında göreceli olarak iyidir. Kombine tedavi yöntemleri uygulanarak daha az morbidite ile kür elde edilebilmektedir (8). Bu nedenle hastaların multidisipliner bir yaklaşımla çalışan bir ekip tarafından ele alınması gerekir.

Tedavi sonrası hastaların yine tedavi yapan ekip tarafından izlenmesi hem nükslerin erken tanınması ve uygulanan tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi açısından hem de bu hastalarda ortaya çıkabilecek ikincil kanserlerin erken tanısı ve tedavisi açısından önemlidir.

## **2.1. Larinks Anatomisi**

Larinks, bağ dokusu ve kıkırdak planlarla kompartmanlara ayrılır ve bu planlara göre kanser yayılımı mevcuttur. Larinkste bazı majör alt bölümler bulunur ve bu her bölümden gelişen kanserlerin davranışı ve prognozları farklıdır. Evrelendirme ve tedavi noktasında larinks; supraglottik, glottik ve subglottik bölgeler olarak üç bölgeye ayrılır. Supraglottik bölge; epiglot, aritenoid kıkırdaklar ariepiglottik katlantılar, yalancı kordlar ve laringeal ventriküllerden oluşur. Glottis, gerçek vokal kordları ve anterior ve posterior komissürleri içerir. Subglottis ise glottisin alt sınırından krikoid kartilajın alt ucuna kadar uzanır. Transglottik olarak adlandırılan tümörler ise glottik bölgeyi tutan ve diğer bölgelere uzanan tümörlerdir. Tipik olarak bir transglottik tümör, laringeal ventriküle hem supraglottik hem glottik düzeyleri tutarak uzanır (9).

## **2.2. Larinks Kanserlerinde Patoloji**

Larinks kanserlerinin %95'ten fazlası yassı hücreli karsinomlardır. Vokal kordlar ve larinksin iç bölümlerinden kaynaklanan tümörler iyi diferansiye iken, hipofarenks kanserleri daha az diferansiyedirler. Genelde iyi diferansiye tümörler ekzofitik olup, iyi sınırlı iken kötü diferansiye tümörler genellikle ülseratif olup submukozal yayılıma meyil gösterir.

Karsinoma in situ, karakteristik olarak vokal kord epitelinden kaynaklanır ve çevresinde displastik değişiklikler gösteren hiperkeratotik bölgelerle çevrilmiştir (10). Sarkomlar ve minör tükruk bezi tümörleri diğer primer larinks tümörlerini oluşturur. Sarkomlar; fibrosarkom, kondrosarkom, rabdomyosarkom ve leiomyosarkomu içerirler. Minör tükruk bezlerinden kaynaklanan tümörler; adenokarsinom, adenoid kistik karsinoma ve mukoepidermoid karsinomlardır. Tüm laringeal kanserlerin % 1'ini oluştururlar (11). Bölgesel servikal metastazlar, tümörün anatomik lokalizasyonu ve diferansiasyonu ile ilişkilidir. Verrüköz kanserler gibi yüksek derecede diferansiye tümörler, metastaz yapmazlar. Tümörün diferansiasyon derecesi azaldıkça metastaz oranı artar. Vokal kord bölgesinde lenfatiklerin yokluğu nedeniyle glottik larinks kanserleri supraglottik, subglottik larinks ve hipofarenks kanserlerine oranla çok daha az oranda lenf nodu metastazı yaparlar. Glottik kanserlerdeki bu düşük metastaz oranına rağmen inferior hipofarenks kanserlerinde bu oran %80'lere kadar ulaşabilir. En sık uzak metastaz bölgeleri mediasten ve akciğerdir. Karaciğer, kemik ve beyin metastazları daha nadirdir (12). Larinks kanserleri Dünya Sağlık Örgütü tarafından patolojik değerlendirme dahilinde üç derecede incelenir. 1) Derece 1: İyi farklılaşmış 2) Derece 2: Orta derecede farklılaşmış 3) Derece 3:Kötü farklılaşmış ya da farklılaşmamış.

### **2.3. Larinks Kanserlerinde Semptomlar**

Larinks kanserinde en sık semptom ses kısıklığıdır. Ses kısıklığının derecesi, vokal kord fonksiyonunun etkilenmesiyle ilişkilidir. Vokal kord sınırındaki küçük irregülaritelerde bile sesin kalitesi etkilenebilir ve glottik kanserler erken dönemde semptomatik olurlar. Vokal kordlardan uzak olan tümörler, semptomatik olana kadar büyük çaplara ulaşabilirler. Supraglottik kanserler, aritenoid kartilajlarda fiksasyona yol açıp, ses kısıklığına neden olabilirler, fakat ses tipik olarak hala belirgin olarak temizdir. İnfraglottik tümörlerde ise rekürren sinirin invazyonuna bağlı paraliziler ses kısıklığına yol açar. Dispne ve stridor, glottik ve infraglottik tümörlerin geç belirtileridir (9). Ağrı, hipofarinks ve supraglottik kanserlerde daha karakteristiktir ve ülseratif büyüme paterni ile ilişkilidir. Asemptomatik metastatik boyun kitlesi, priform sinüs kanserlerinde tipiktir (13).

## 2.4. Larinks Kanserlerinde Tanı

Larinksin inspeksiyon ve palpasyonu önemli muayene yöntemleridir. Laringeal kartilajlarda hassasiyet ya da irregülarite kartilaj invazyonunu ya da muhtemel perikondriti düşündürür. Larinksin normalde lateral hareketinde krepitasyon oluşur. Bu krepitasyonun kaybolması, krikoid kıkırdağa yakın bir tümörü ya da retrofaringeal lenf nodlarının metastatik tutulumunu düşündürür. Metastatik lenf nodunun tespiti için boyun palpasyonu önemlidir. Larigeal ve hipofaringeal metastazlar, hyoid kemiğin karşısında anterior servikal üçgende görülürler. Endolarinks muayenesinde hipofarinks izlenebilir, dil tabanı ve larinks sistematik olarak taranır, vokal kord hareketleri direk olarak görülür ve subglottik boşluğun bir kısmı, aritenoid kartilajların simetrisi ve krikofaringeal giriş izlenir (13). Diğer larinks muayene yöntemi, transnazal fiberoptik laringoskopidir. Bu görüntüleme yöntemi büyütme yapmamasına rağmen larinksin uygun görüntülenmesini sağlar ve video dokümantasyonu için uygundur. Larinks ve hipofarinks kanserlerinin biyopsisinden önce bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiklerinin yapılması tavsiye edilir (12, 14, 15). Bu tekniklerle tümörün yayılımı tespit edilir ve radyoterapi planlamasında önemli bir bilgi oluşturur. BT hastalığın submukozal yayılımının belirlenmesinde en yararlı tekniktir. Bu teknikle tümörün larinks kartilajını tutup tutmadığı veya larinks kas invazyonunun derinliği tespit edilebilir. Fizik muayene ile fark edilemeyen derin servikal lenf nodu tutulumları BT ile görüntülenebilir. BT veya MRG teknikleriyle tümörün kesin anatomik boyutlarının tespiti parsiyel organ cerrahisi için de önemli bir bilgidir (16). Direk laringoskopi tanı için gerekli dokunun alınmasını sağlar. Lokal veya genel anestezi ile yapılabilir.

Tedaviye geçmeden önce biyopsi tanısı konulması gereklidir. Biopsi spesimeni yeterli olmalıdır ve submukozayı içermelidir. Ekzofitik iyi diferansiye kanserden alınan küçük yüzeysel biyopsi örnekleri tanı için yeterli değildir. Histolojik invazyonun anlaşılması için bazal membranın penetrasyonunun gösterilmesi gereklidir. Çok derin biyopsiler alınmasına rağmen verrüköz karsinomlarda bu durum gözükmeyebilir. Tanı, tümörün görünümü ve büyüme şekli temel alınarak konulur (17).



## 2.5. Larinks Kanserlerinde Evrelendirme

Tümör-Nod-Metastaz (TNM) Evrelendirme sistemi aşağıda belirtilmiştir. Sırasıyla bu anatomik lokalizasyondaki tümörlerin tümör tanımlamasının detaylarını göstermektedir. Sonrasında lenf nodu ve metastatik kalsifikasyonu ve önerilen evreleme gruplarını anlatmaktadır (18, 19).

Farklı anatomik lokalizasyonlardaki tümörlerin tariflemesi:

PRİMER TÜMÖR (T):

Tx: Primer tümör değerlendirmesi yapılamamış.

T0: Primer tümör kanıtı yok

Tis: Karsinoma in situ

Supraglottis:

T1: Tümör supraglottisin bir bölümünde sınırlı ve vokal kord hareketleri normal

T2: Larinks fiksasyonu olmaksızın supraglottisi saran bölgelerden birden fazlasında mukoza invazyonu ya da glottis ya da subglottisin dış bölgesinin invazyonu (örneğin; dil tabanı mukozası, vallekula, priform sinüsün medial duvarı)

T3: Tümör larinkste sınırlı ve vokal kord fiksasyonu var ve/veya postkrikoid bölge veya preepiglottik dokulardan birine invazyon var

T4a: Tiroid kartilajına tümör invazyonu ve/veya boyun yumuşak dokularına (tiroid ve/veya özofagus) invazyon

T4b: Prevertebral aralık, karotisler ya da mediastene tümör invazyonu

Glottis:

T1: Tümör vokal kordlarda sınırlı (anterior veya posterior komissürü tutabilir), vokal kord hareketleri normaldir

T1a: Tümör bir vokal kordda sınırlıdır

T1b: Tümör her iki vokal kordu da tutar

T2: Tümör, supraglottis ve/veya subglottise yayılır veya bozulmuş vokal kord hareketleri söz konusudur

T3: Vokal kord fiksedir, tümör larinkse sınırlıdır

T4a: Tümör tiroid kartilajına invazedir ve/veya trakeaya, boyun yumuşak dokularına (tiroid, farinks gibi) invazyon vardır

T4b: Prevertebral aralık, karotisler ya da mediastene tümör invazyonu

Subglottis:

T1: Tümör subglottise sınırlıdır

T2: Tümör vokal kordlara yayılır, kord hareketleri normal ya da bozulmuştur

T3: Tümör larinkse sınırlıdır ancak vokal kord fiksedir

T4a: Tümör krikoid ya da tiroid kartilajını invaze eder ve/veya diğer (Örn: trakea, tiroid ve larinksi içeren boyun yumuşak dokularında) bölgelerde invazyon

T4b: Prevertebral aralık, karotisler ya da mediastene tümör invazyonu

Lenf nodu ve metastatik klasifikasyon ve tümörün evrelemesi:

BÖLGESEL LENF NODLARI (N):

Nx: Değerlendirme yapılamamış.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Büyük çapı 3 cm'nin altında ipsilateral tek lenf nodu metastazı

N2: Büyük çapı 3cm'den büyük 6 cm'den küçük tek lenf nodu metastazı veya büyük çapı 6 cm'den fazla olmayan multipl ipsilateral lenf nodları ya da büyük çapı 6 cm'den büyük olmayan bilateral ya da kontralateral lenf nodları

N2a: Büyük çapı 3 cm'den büyük, 6 cm'den küçük ipsilateral tek lenf nodu metastazı

N2b: Büyük çapı 6 cm'den büyük olmayan multipl ipsilateral lenf nodları

N2c: Büyük çapı 6 cm'den büyük olmayan bilateral ya da kontralateral lenf nodları

N3: Büyük çapı 6 cm'den büyük lenf nodu metastazı varlığında

UZAK METASTAZ (M):

Mx: Değerlendirme yapılamamış

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

EVRELENDİRME:

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:

T4 N0 M0

T4 N1 M0

Herhangi T N2 M0

Evre IVB:

Herhangi T N3 M0

Evre IVC:

Herhangi T Herhangi N M1

(Cancer staging handbook, from the AJCC Cancer Staging Manuel 2010)

## **2.6. Larinks Kanserlerinde Tedavi**

Larinks kanserinin tedavisinde radyoterapi ve cerrahinin yeri tartışmasıdır. Radyoterapi, primer küratif modalite olarak tek başına ya da kemoterapi ile kombinasyon şeklinde kullanılabilirdiği gibi palyasyon amacıyla da kullanılabilir. Spesifik tedavi seçimi; cerrah, radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji uzmanlarından oluşan bir konsey tarafından belirlenmelidir. Göz önüne alınması gereken özellikler: Hastanın yaşı, sesin korunması için mesleki ve çevresel faktörler, larinks değerlendirilme kolaylığı, kişisel özellikler (sigara içimi ve alkol kullanım derecesi, hastanın genel sağlığı), aile desteği ve diğer faktörlerdir. Tedavi seçenekleri hastaya sunulmalı ve son kararı hasta vermelidir.

### **2.6.1. Genel Tedavi Yaklaşımları**

#### **a) Glottik Kanserlerde Tedavi**

Glottisin tümörleri iyi diferansiye ve yavaş büyüyen tümörlerdir. Genellikle membranöz vokal kordun anterior kısmından köken alırlar. Anterior komissüre doğru uzanıp diğer vokal kordu işgal edebilir veya posterior olarak vokal proçese ve

aritenoid kartilaja uzanabilir. Anterior komissüre doğru uzandığında larinks kartilaj invazyonu sıklığı artabilir. Buna karşılık posterior uzanımda krikoid lamina invazyonuna yol açabilir. Vokal kord kanserlerinin progressif büyümesi vokal ve tiroaritenoid kas invazyonuna yol açarak vokal kordun hareketlerini kısıtlar. Kord fiksasyonu, bu glottik kasların invazyonundan tümör kitlesinin tiroid laminaya uzanmasından ve tümörün rekürren siniri invazyonundan gelişebilir (20, 21). Tümörün glottisin 1 cm altına uzanması krikotiroid zarın ve krikoid kartilajın gövde kısmının invazyonuna yol açar. Glottis lenfatik yönünden fakirdir. T1 tümörlerin metastaz insidansı düşüktür (% 2). Aritenoid kartilaja ve subglottik bölgeye uzanım gösteren T2, T3 tümörlerde % 13 lenf nodu tutulumu görülür. En sık tutulan lenf nodu, krikotiroid zarın üzerinde bulunan Delphian noddur. Radyoterapi, invaziv T1 ve seçilmiş T2 vokal kord kanserlerinin primer tedavisinde standart bir uygulamadır. Larinkse hasarı en aza indirmek için küçük tedavi alanları uygulanır (22, 23). Kord fiksasyonu ile beraber ekstensif T2, T3 tümörü olan hastalarda cerrahi endikasyonu mevcuttur ve hastalar bu yönden değerlendirilmelidir. Glottik kanser, ventrikülü (transglottik) invaze ettiğinde veya krikoid kartilaj seviyesinin altına uzandığında total larinjektomi gereklidir. Postoperatif radyoterapi eğer kanser larinks dışına uzanmışsa veya radikal boyun diseksiyonunda çok sayıda lenf nodu tutulumu varsa uygulanmalıdır.

### **b) Supraglottik Kanserlerde Tedavi**

Supraglottik tümörler sıklıkla ekzofitiktir ve büyük boyutludur. Zaman zaman vokal kordun üzerine doğru uzanırlar ve obstrüksiyona neden olurlar. Glottise yayılımına doğal bir engel bulunmasına rağmen sıklıkla preepigottik bölgeyi invaze ederler. Supraglottik kanserlerin tedavisi genellikle cerrahidir. Buna karşılık T1 epiglottik tümörleri ve hyoid kemiğin üzerindeki ariepiglottik fold tümörleri radyoterapiyle başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Bu kanserlerin çoğunda uygulanan cerrahi supraglottik larinjektomidir (24). Bu cerrahide vokal kord korunmaktadır (25, 26). Postoperatif radyoterapi, cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda veya rejyonel metastazı olan hastalarda endikedir. Tam doz radyoterapi sonrasında yapılan supraglottik larinjektomi komplikasyonludur. Yan etkileri fazladır. Çünkü yara yapışması insidansı ve iyileşen yaraya bağlı karotid arter

rüptürü sık görülür. Bu yüzden radyoterapi sonrası rekürrens gelişen hastalarda total larinjektomi gereklidir. Prognoz bölgeye, tümör büyüklüğüne, gros konfigürasyona ve histolojik tipe göre değişir. Cerrahi sınırı temiz, 2 cm'den küçük epiglottik tümörlerin 5 yıllık sağkalım % 80'den fazladır (27). İnfiltratif ve daha az diferansiye (özellikle tiroid kartilaja, dil köküne ve priform sinüse uzanan) tümörlerde prognoz daha kötüdür. Beş yıllık sağkalım % 35 ile 50 arasında değişir.

### **c) Subglottik Kanselerde Tedavi**

Subglottik tümörler tüm larinks kanserlerinin %1-1.5'ini oluşturur (28, 29). Semptomatik olmadan önce büyük boyutlara ulaşabilirler. Stridor genellikle hastanın ilk şikayetidir. Paratrakeal lenf nodu metastaz riski çok yüksektir (% 60). Subglottik kanserlerin tedavisi total larinjektomi ve takiben radyoterapidir. Servikal lenf nodu diseksiyonu ve postoperatif radyoterapi paratrakeal lenfatiklerine yöneliktir. Paratrakeal lenfatikler rekürren hastalığın primer kaynağıdır. Seçilmiş aşağı subglottik kanserlerde ve stomadaki rekürren tümörlerde mediastinal rezeksiyon bir miktar başarı sağlamakla birlikte bu hastalarda prognoz kötüdür (30-32).

#### **2.6.2. Larinks Kanselerinde Radyoterapi**

İleri evre larinks kanserlerinde diğer bir seçenek definitif radyoterapidir. Genellikle ileri evre larinks kanserlerinde tek başına radyoterapi sonuçları kötüdür. Aynı şekilde klinik olarak boyun metastazı gösteren larinks kanserli hastalarda da sonuçlar kötüdür (33). Konzervasyon cerrahisi için uygun olan küçük primer tümürlü bazı hastalara nadiren primer bölgeye radyoterapi ile beraber boyun diseksiyonu uygulanır. Yüksek doz radyoterapinin uzun süreli toksisiteleri nadir değildir. Kronik fibrozis, ödem, doku nekrozu ve disfaji gelişebilir.

#### **2.6.3. Eşzamanlı Kemoradyoterapi**

Eşzamanlı kemoradyoterapinin çeşitli dezavantajları vardır. Birbirinden bağımsız iki toksik tedavinin birlikte kullanımı daha yoğun toksisite oluşturur. Bu artmış toksisite sonuçta radyoterapi veya kemoterapiden birinin verilmesini önler (34). Bundan dolayı kombinasyon kemoterapisi yerine tek ajan kemoterapilerin kullanılması, kemoterapi doz redüksiyonu yapılması, veya çift doz suboptimal

radyoterapi kullanımları gündeme gelmiştir. Randomize çalışmalarda çeşitli tek ajan kemoterapiler kullanılmıştır (5-FU, bleomisin, metotreksat, sisplatin, mitomisin-C, karboplatin). 5-FU ve sisplatinin kullanıldığı konkomitant kemoradyoterapi çalışmalarında sağkalım avantajı gösterilirken, bleomisinle bu avantaj gösterilememiştir. Bu orta derecedeki başarı, kombinasyon rejimlerinin kullanılmasını gündeme getirmiştir. Kombine tedavi yaklaşımı toksisiteyi artırmakla beraber suboptimal ilaç kombinasyonları ve/veya radyoterapi tedavi şemalarının kullanılmasına yol açmıştır (34). Son çalışmalarda radyoterapi ile birlikte kullanılan çoklu ajan kemoterapi kombinasyonlarının hem genel sağkalım hem de bölgesel kontrolde avantaj sağladığı görülmüştür (35, 36). Eşzamanlı kemoradyoterapi şemalarında kemoterapi uygulamalarının ciddi toksisiteye neden olduğu ve toksisitenin kombine rejimlerde daha fazla olduğu görülmüştür. Eşzamanlı kemoradyoterapinin başarısı ancak ciddi destek tedavileriyle mümkündür. Yakın hemşire ve doktor takibi, aktif dış proflaksisi, erken ve uygun antibiyotik kullanımı ve agresif beslenme desteği gereklidir. Beslenme tüpleri tedavinin aksamaması için hemen hemen rutin olarak kullanılmaktadır.

#### **2.6.4. Organ Koruyucu Cerrahi**

Larinks kanser cerrahisi yapan hekimlerin doku korumasına önem vermesi ve rekonstrüksiyon teknikleriyle parsiyel larinks rezeksiyonundan sonra kalan larinks dokusunun fonksiyonlarını maksimuma çıkarma çabaları son zamanlarda önem kazanmıştır. Cerrahi organ koruma teknikleri suprakrikoid parsiyel larinjektominin popüler olmasıyla daha da genişlemiştir. Bu yeni teknik, özellikle Avrupa'da uygulanmış ve ileri evre T2 ve bazı T3 kanserlerde çok iyi kür oranları sağlamıştır (37). Bu teknik kalıcı trakeostomiye ve ciddi yutkunma problemlerini önlemekte ve uygun ses kalitesi sağlamaktadır. Rezeksiyon için hasta seçimi komplekstir ve tümör yaygınlığının dikkatlice araştırılması gerekmektedir (38).

### 2.6.5. Larinks Kanserlerinde Kemoterapi

Larinks kanserlerinde kemoterapinin önemi son yıllarda artmıştır. Larinks kanserlerinde kemoterapi tek başına küratif değildir. Bu yüzden primer kullanım alanlarından biri metastatik hastalığın semptomlarının palyasyonudur. Bu durumda kemoterapinin sağkalıma katkısı olmamakla birlikte ağrılı lezyonların kısa süre de olsa kontrol altına alması hastanın hayat kalitesini arttırmaktadır. Sisplatin (CF) ve 5-fluorourasil (5-FU) kemoterapi kombinasyonu ileri evre larinks kanserlerinde en sık kullanılan rejimdir. Bu rejime toplam cevap oranı % 30-35 olup metastatik hastalıkta genel sağkalım 6 aydır (39, 40). Larinks kanserlerinin medikal tedavisindeki en ilginç bulgu antineoplastik ajanlara karşı relatif duyarlılıktır. Cerrahi ve radyoterapi sonrası bölgesel nüks gösteren ve performans durumu kötü olan hastalarda bile tek ajan kemoterapi ile yapılan tedaviyle anlamlı cevaplar alınmıştır (40). Bu durum küçük hücreli dışı akciğer kanserleri, gastriontestinal kanserler veya prostat kanseri gibi sık görülen diğer epitelyal neoplazmlardan farklılık gösterir. Daha önceden tedavi edilmemiş hastalarda kemoterapi ile alınan yüksek cevap oranları, bu hastaların tedavilerinde kemoterapinin de yer alması gerekliliğini ortaya koymuştur (41, 42). Baş-boyun kanserlerinde, tedaviye kemoterapinin eklenmesi genel sağkalım avantajı sağlamaktadır (42, 43). Son zamanlarda kemoterapi, radyoterapi ile beraber ardışık veya eşzamanlı olarak organ korumasını sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca radyoterapi ile beraber kullanıldığında rezektabl olmayan hastalardaki lokal kontrol oranlarını artırmaktadır. Yeni kemoterapötik ajanlar da larinks kanserlerinde kullanılmaktadır. Bunlar taksanlar (paklitaksel ve docetaksel), gemsitabin, topotekan, vinorelbindir.

1990'lerde kullanılmaya başlanan ajanlardan taksanlar, baş ve boynun yassı hücreli karsinomunun tedavisinde büyük umut vaat etmiştir (44). Yeni kuşak çalışmalar, dosetaksel, sisplatin ve fluorourasilin (DCF) klasik sisplatin ve fluorourasil (CF) rejiminden daha etkili olabileceğini göstermektedir (45). Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Kurumu (EORTC), Baş ve Boyun Kanseri Grubu, lokal olarak ilerlemiş baş-boyun kanserli hastalarda radyoterapiden önce indüksiyon kemoterapisi olarak DCF ve CF'yi karşılaştıran TAX 323 adlı faz 3 bir çalışma yürütmüştür. DCF tedavisi, hastalığın ilerlemesi ya da ölüm riskinde CF ile

karşılaştırıldığında %28'lik bir azalma ile sonuçlanmış DCF grubundaki toplam yanıt oranı, CF grubundakine göre anlamlı ölçüde daha yüksek saptanmıştır.

Ayrıca ortalama ilerlemesiz sağkalımda 2,8 aylık bir uzama söz konusu olmuştur. Bu sonuç, toplam sağkalım, toplam yanıt oranları ve tedavinin başarısız olmasına kadar geçen süredeki anlamlı iyileşmelerle ilişkili saptanmıştır. DCF grubundaki hastaların ölüm riskinde %27'lik bir azalma ve ortalama toplam sağ kalımlarında 4,3 aylık bir iyileşme ve 3 yıllık sağkalımda %10.9'luk bir mutlak artış meydana gelmiştir.

Posner ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen indüksiyon kemoterapisinden sonra kemoterapi ve radyoterapinin kullanıldığı TAX 324 çalışmasında benzer sonuçlar teyid edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmalarla rezektabl olmayan baş ve boynun yassı hücreli karsinomunun olduğu hastalarda CF indüksiyon kemoterapisine dosetakselin eklenmesinin sağkalımı iyileştirdiği ve klasik CF rejiminden daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

Son zamanlarda epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda ümit verici sonuçlar bildirilmektedir. Daha önceden platin içeren kemoterapi almış nüks vakalarda tek ajan gefitinib, erlotinib ya da cetuximab ile yapılan çalışmalarda %5 ile 15 arasında değişen yanıt oranları rapor edilmiştir (46).

#### **a) Palyatif Kemoterapi**

Larinks kanserli olguların büyük bir kısmında lokal tedaviden fayda sağlanamaması durumunda palyatif kemoterapi gereksinimi doğmaktadır. Kurtarıcı cerrahi ve/veya radyoterapi düşünülüyorsa sistemik kemoterapi ile palyasyon sağlanabilir. Metotreksat, bleomisin, sisplatin veya 5-fluorourasil gibi tek ajan kemoterapötiklerle başarılı sonuçlar alınmıştır (39, 47). Sisplatin ile de benzer sonuçlar alınmakla birlikte bu ajanların birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir. Son zamanlarda taksanların rolü gündeme gelmiştir (48-50). Cevap oranları kombinasyon kemoterapi ile artmaktadır. En çok çalışılan ilaç kombinasyonu, 5-fluorourasil infüzyonu (800-1000 mg/m<sup>2</sup>/gün 96-120 saatte) ve bolus sisplatin enjeksiyonudur (80-100 mg/m<sup>2</sup> 1. gün). Cevap oranları uzun süreli değildir. Bu yaklaşımlarda küratif amaç düşünülemez.



## **b) Adjuvan Kemoterapi**

Lokal tedavi sonrası hem uzak metastaz olasılığının hem de lokal nüksü azaltmak için sistemik kemoterapinin kullanılmasıdır. Faz III neoadjuvan çalışmalarında kemoterapinin uzak metastaz riskini azalttığı gösterilmiştir. Buna karşılık baş-boyun kanserlerinde adjuvan kemoterapinin yeri tartışmalıdır. Lokorejyonel ilaç konsantrasyonu, cerrahi ve/veya radyoterapiden sonra bozulmakta, bu da sistemik kemoterapinin etkinliğini azaltmaktadır. Baş-boyun kanserlerinde adjuvan tedavinin yerinin belirlenmesi için geniş hasta katılımlı faz III çalışmalara ihtiyaç vardır. Birkaç faz III çalışmada adjuvan kemoterapinin sağkalıma pozitif etkisi gösterilememiştir (51-53). Adjuvan kemoterapi en azından uzak metastaz insidansını azaltmaktadır. Fakat larinks kanserlerinde uzak metastazların varlığının önemi sınırlıdır ve sağkalıma bir katkısı yoktur. Yapılan çalışmalarda ölümlerin daha çok bölgesel nükslerden kaynaklandığı görülmüştür.

### **2.6.6. İndüksiyon Kemoterapisi ve Organ Korunması**

İleri evre larinks kanserlerinde tedavi seçeneklerini kemoterapi, ardışık yada eş zamanlı radyoterapi ve cerrahi yöntemler oluşturmaktadır. Yakın döneme kadar lokal ileri larinks kanseri tedavisindeki genel yaklaşım boyun diseksiyonlu total larinjektomi ve post operatif radyoterapi şeklinde olmaktadır (9). Larinjektomi yapılan hastalarda ses kaybı ve yutma problemleri, beslenmenin, sosyal yaşamın, kişisel hijyenin bozulmasına yol açarak yaşam kalitesini çok belirgin şekilde azaltmaktadır. Tüm bu sözü edilen sonuçlar larinks kanserinde organ koruyucu tedaviyi gündeme getirmektedir (54, 55). Larinks koruma çalışmaları; indüksiyon kemoterapisi, eğer yanıt varsa takiben radyoterapi, başarısızlık durumunda, cerrahinin kullanıldığı tek başına primer radyoterapiyi içermektedir. İndüksiyon kemoterapisinin tarihine bakıldığında, sisplatinin aktif kemoterapötik ajan olarak kullanılması ile beraber baş-boyun kanserlerinin tedavisinde yer bulmaya başladığı göze çarpmaktadır (56-58). Sürekli infüzyon 5-FU ile kombine edildiğinde % 85'e varan toplam cevap oranlarına ve daha önceden tedavi görmemiş hastalarda % 35-55 arasında tam cevap oranlarına ulaşılmıştır (59). Bu kombinasyon rejiminin kullanıldığı eski çalışmalarda özellikle patolojik tam cevap alınan hastalarda cevap

vermeyenlere göre sağkalım avantajı görülmüştür (60, 61). Buna karşılık indüksiyon sisplatin-5-FU rejimlerinin cerrahi tedaviye eklenmesi bölgesel kontrolü veya hastaliksız sağkalımı arttırmadığı randomize çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte sisplatin kombinasyon kemoterapi rejimlerinden sonra tümör hacminin en az % 50 küçülmesi, takiben uygulanan radyoterapiye verilen cevabın artmasına neden olmakta, bu da kemosensitif tümörlerin radyosensitif olduğunu göstermektedir (62, 63). Yakın dönemde yapılan organ koruyucu çalışmalarda docetaxel içeren kombinasyonlarla yüksek yanıt oranları bildirilmektedir (64-66). Günümüzde indüksiyon kemoterapisinin genel sağkalım avantajı sağladığına yönelik ciddi kanıtlar bulunmamaktadır (42, 43, 62). Bu durum, yapılan faz II çalışmalarda kullanılan kimi kemoterapi rejimlerinin standart dışı oluşu, çalışmaya dahil edilme kriterlerinde gözlenen farklılıklar, çalışmaların düşük istatistiksel güce sahip az olgu sayılı serilerden oluşması ile açıklanmaya çalışılmaktadır (67, 68). Çeşitli faz II çalışmalarında indüksiyon kemoterapisi rezektabl ve rezektabl olmayan larinks kanserlerinin de dahil olduğu çeşitli baş-boyun kanserlerinde definitif cerrahi veya cerrahi olmayan tedaviler öncesinde uygulanmaktadır. Faz II çalışmalardan çeşitli sonuçlar çıkarılabilir:

1. Daha önceden tedavi edilmemiş hastalarda % 60-90 oranında majör tümör regresyonu beklenebilir (69, 70).

2. Tam klinik cevap, hastaların % 20-50'sinde görülmektedir (69, 71).

3. Klinik tam yanıt verenlerin 2/3'ünde rezidü patolojik hastalık görülmemektedir (72).

4. Patolojik olarak indüksiyon kemoterapisine tam cevap verenlerde bile definitif cerrahi ve/veya radyoterapi uygulanmazsa relaps kaçınılmazdır. Lenfoma veya testis kanserleri gibi kemoterapi ile kür sağlanan hastalıkların aksine baş-boyun kanserlerinin küratif tedavisinde tek başına kemoterapi tedavi şekli önerilmemektedir (73).

5. Kemoterapiye bağlı cevap ilk üç kür uygulama ile artmaktadır. Üç kürden sonra ek uygulamalarla cevabın artıp artmadığı net değildir (74-76).

6. İndüksiyon kemoterapisi kullanımı daha sonraki tedavi rejimlerinin kullanılmasında hastanın toleransını kötü yönde etkilememektedir ve kemoterapiye

hastanın verdiği cevap daha sonraki radyoterapi cevabının tahmin edilmesinde rol oynamaktadır (63, 77).

7. Anöploid veya kötü diferansiye tümörler kemoterapiye daha iyi yanıt verirler (77). Yoğun faz II çalışmaların sonucunda alınan tecrübeler ışığında indüksiyon kemoterapisinin uygun bir yaklaşım olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen ek bir maliyet, toksisite ve hasta uyum problemi ile karşılaşılmaktadır. Organ prezervasyon yaklaşımları, indüksiyon kemoterapisi ve cevap veren hastalarda takiben radyoterapi ve tedavi başarısızlıklarında cerrahinin kullanıldığı tek başına primer radyoterapiyi içerir. İleri evre rezektabl larinks kanseri tanısı konulduğunda hasta ve doktoru günümüzde kullanılan üç primer tedavi seçeneğinden birini seçmelidir. Bunlar cerrahi, indüksiyon kemoterapisi veya definitif radyoterapidir. Karar alınma sürecinde çeşitli faktörler rol oynar. Bunlar hastanın tercihi, performans durumu, tümör lokalizasyonu ve evresi ve doktorun klinik tecrübesidir. Larinks prezervasyon stratejileri ileri evre (bazı T2, T3 ve T4) rezektabl larinks kanserlerine uygulanır. Larinks supraglottik, glottik ve subglottik olmak üzere 3 anatomik bölgeye ayrılır. Her bir bölgenin tümörünün davranışı farklıdır. Glottik ve supraglottik tümörler, larinks tümörlerinin çoğunluğunu oluşturur. Supraglottik kanserlerin çoğu ileri evre (T3, T4) ve nod pozitifdir. Bu yüzden bu hastalarda ses bozukluğu, ağrı ve yutkunma problemi tipik olarak gözlenir (78).

## **2.7. Larinks Prezervasyonunun Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar**

VA grubunun çalışmasında evre III rezektabl supraglottik veya glottik larinks epidermoid karsinomlarında indüksiyon kemoterapisi ve radyoterapi ile cerrahi prospektif randomize kontrollü olarak karşılaştırılmıştır. Doksansekiz aylık ortanca takip sonucunda genel sağkalım her iki kolda da %35 bulunmuştur. Organ prezervasyon kolundaki yaşayan hastaların 5 yıl sonunda %62'sinde fonksiyonel larinks sağlanmıştır. Uzak metastazlar, organ prezervasyon kolunda daha az bulunmuştur (54). Clayman ve arkadaşları evre III ve evre IV larinks ve hipofarinks tümürlü hastalarda VA modelini örnek olarak indüksiyon kemoterapisi uygulaması ile % 67 oranında larinks prezervasyonunu sağlamıştır. Bu vaka kontrollü çalışmada indüksiyon kemoterapisi alan hastaların sağkalım oranları primer cerrahi olanlar benzerlik göstermekteydi (79). Diğer randomize bir çalışma ise Fransa'da Grope

d'Etude des Tumeurs de la Tete du Cou (GETTEC) tarafından yapılmıştır. T3 larinks kanserli 68 hasta indüksiyon kemoterapisini (CF) takiben radyoterapi ile total larinjektomi ve postoperatif radyoterapi kollarına randomize edilmişlerdir (80). İkinci büyük randomize çalışma EORTC çalışmasıdır. Yüzdoksandört hasta 2 veya 3 kür CF kemoterapisini takiben radyoterapi ile primer larinjektomi ve takiben radyoterapi koluna randomize edilmiştir. EORTC çalışmasında kemoterapi alan hastaların % 54'ünde primer bölgede tam klinik cevap gözlenirken, % 43'ünde hem primer hem de nodal bölgede tam cevap gözlenmiştir. Ellibir aylık median takipte genel sağkalımlar her iki kolda da eşit bulunmuştur. Kemoterapi kolundaki hastaların %42'si ve % 35'i sırasıyla 3 yılda ve 5 yılda fonksiyonel larinkse sahip saptanmıştır (55). VA çalışması hayat kalitesi ölçümleri, organ prezervasyon tedavisi alanların tedaviden sonraki ilk 2 yıl içinde daha iyi konuşma ve iletişim özellikleri gösterdiğini ortaya çıkarmıştır (54).

Organ prezervasyon tedavisi alan ve uzun süre yaşayan hastaların, larinjektomili hastalara göre daha az ağrı ve depresyon gösterdikleri görülmüştür. Larinks prezervasyonu ile hayat kalitesindeki bu ümit verici düzelmelere rağmen ileri evre rezektabl larinks ve hipofarinks kanserlerinde cerrahi yapılsın veya yapılmamasın veya organ prezervasyon tedavisi yapılsın veya yapılmamasın prognoz kötüdür. Bu yüzden bu hastaların eşzamanlı kemoradyoterapi, yeni sitotoksik ajanlar, radyasyon sensitizörleri ve yeni tedavi modalitelerinin uygulandığı klinik çalışmalara girmeleri önerilmektedir. Bu klinik çalışmaların dışında tedavi seçenekleri hastanın tercihine, tıbbi durumuna, hastanın tümör ve nodal evresine ve tedavi eden doktorun deneyimine bağlıdır.

## **2.8. Larinks Kanseri Prognoz**

### **a) Doğal Seyir**

Kas invazyonu larinks kanserinin erken özelliklerinden birisi olup kan damarları, sinirler, lenfatikler ve fasyal planlara yayılmaya yatkınlık yaratır. Kemik ve kıkırdak doku doğal bariyerler olup ancak ileri evre hastalarda harabiyete rastlanır. Glottik yassı hücreli kanserler dışında kalan tümörler lokal olarak lenfatik damarlara, distal uzanım ile da kan damarlarına doğru yayılım gösterirler. Bölgesel

yayımlı ve uzak metastaz olasılığı tümör büyüklüğü ile orantılı olarak artar. Mikro vasküler invazyon tümör saldırganlığını ve hastalığın ağırlığını belirleyen temel faktörlerden birisi olarak kabul edilir (78, 81). Tedavisi tamamlanmış larinks kanserli olgularda geç nüksler (2 yıl sonrası) düşük oranda gözlenmektedir. Olası nüks yerleşim bölgeleri ve sıklığına bakıldığında; glottik %4, supraglottik %16, subglottik %11, ariepiglottik fold %22 şeklinde sıralandığı görülür. Uzak metastaz olasılığı glottik ve supraglottik tümörlerde %4 iken subglottik tümörlerde %15'tir (82). Larinks kanserli olguların yaşamları boyunca ikincil bir kansere yakalanma olasılıkları yüksektir. Supraglottik kanserlerde bu oran %10'a kadar yükselebilmektedir. En sık gözlenen ikincil tümörler bronş, yemek borusu ve baş-boyun bölgesinin farklı bir yerinden köken alan tümörlerdir.

### **b) Prognostik Faktörler**

Larinks kanserinde tanımlanan prognostik faktörlerle ilintili bilgilerin çoğu radyoterapi ile tedavi edilen olgulara dayanmaktadır. Larinks kanserli olgularda kanser dışı nedenlerden ölüm oranı oldukça yüksektir (yıllık %15-20) (78). Alkol tüketiminin devam ettirilmekte olmasının genel sağkalımla negatif bir ilişki gösterdiği uzun zamandır bilinmektedir (83, 84). Lenf nodu tutulumu cerrahi yada radyoterapi ile tedavi edilmiş serilerde en önemli genel sağkalım belirleyicisi olan stomal nüks riskini arttırarak genel sağkalımı azalttığı bilinmektedir (85). Bcl-2 gibi anti-apoptotik proteinlerle prognoz ilişkisi halen aktif olarak araştırılmakta olup henüz bu konuda yeterli bilgi birikimi oluşmamıştır (86, 87).

## **2.9. Larinks Kanserinde Tedaviye Yanıtı Belirleyen Faktörler**

Larinks kanserinin radyoterapiye yanıtını belirleyen faktörler daha çok araştırılmış olup kemoterapi yanıtını belirleyen faktörlere ait daha az bilgi bulunmaktadır. Larinks kanserinde tümörün ilaç duyarlı olması radyo duyarlılığını da gösteren bir durum olarak kabul edilir. Glottik kanserlerde hemoglobin düzeyinin 12.5 gr/dl'nin üzerinde olmasının radyasyon duyarlılığını arttırdığı bilinmektedir (88, 89). Larinks kanserinde kemoterapi duyarlılığını belirleyen faktörler halen araştırılmakta olan bir konudur. Literatürde tümörün damarlanması ile kemoterapi yanıtını irdeleyen çeşitli ve çelişkili yayınlara rastlamak mümkündür. Zatterstrom ve

arkadaşlarının baş-boyun tümörlü hastalarda yaptığı bir çalışmada tümörün kanlanma derecesinin tedaviye yanıtı belirlediği, tümör kanlanmasına paralel olarak tümörün tedavi duyarlılığının da arttığı ifade edilmektedir. Tümörün tedavi yanıtının kanlanma derecesi dışındaki faktörlerle (tümör boyutu, yaş, cins, evre) ilişkili olmadığı ileri sürülmektedir (90). Larinks kanserli olgularda lokal nüks ve uzak metastaz olasılığı ile anjiojenez ilişkisi araştırılmakta olan güncel konulardan biridir. Yapılan bazı çalışmalarda tümör damarlanmasındaki artış ile lokal nüks ve uzak metastaz olasılığını da arttığı belirtilmektedir. Albo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada anjiojenez artışına paralel olarak lokorejyonel nüks ve uzak metastazların arttığı, bu nedenle bu hasta grubunun önceden tayin edilerek kombinasyon tedavisi açısından değerlendirilmesi gerektiği, böyle bir tedavi yaklaşımın hastaliksız ve genel sağkalım avantajı ortaya koyabileceği üzerinde durulmaktadır (91). Dray ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erken evre baş-boyun tümörlerinde tümörün mikrodamar oluşturma kapasitesi ile tümörün kemoterapi yanıtı, lokal nüks veya uzak metastaz oluşturma olasılığı incelenmiştir. Çalışma sonucunda erken evre baş-boyun tümörlerinde mikrodamar oluşturma kapasitesi ile tedavi yanıtı, nüks veya metastaz olasılığı arasında herhangi bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir (92). Üçyüzotuziki lokal ileri yassı hücreli larinks kanserli hastada yapılan bir çalışmada; tümör damarlanmasındaki artışın kemoterapi yanıtını ve genel sağkalımı azalttığı rapor edilmiştir (93). Literatür incelendiğinde larinks kanserli olgularda kemoterapi yanıtını belirleyen faktörlerin net olarak ortaya konmadığını görmekteyiz. Yapılan çalışmalarda anjiojenezin kemoterapi yanıtını ne yönde etkilediği net değildir ve bu konuda yapılan sınırlı sayıdaki çalışma da belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu konuda kanıtın ulaşılabilmesi için konu üzerinde yapılacak yeni çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

### **2.9.1. Anjiojenez**

İnsanların hayatlarını sürdürebilmeleri; besin ve oksijenin organ ve dokulara taşınmasını bunun yanında dokulardan artık maddelerin uzaklaştırılmasını sağlayan kompleks yapıdaki damar ağına bağlıdır. Damarsal yapının olduğu ilk evreye vaskulojenezis denmektedir. Anjiojenezis ise damarların oluşmasından önceki evrede endotel hücrelerinin kümelenmesi ile oluşan kapillerlerin dallanması ve genişlemesi

ve küçük damarların büyüyüp filizlenmesidir. Tümör dokusunun progresyon, metastaz ve invazyonu için gerekli olan oksijen, büyüme faktör ve besin maddelerinin karşılanabilmesi için yeni damar oluşumunun gerekli olduğu bildirilmektedir. Tümörler yeni damar yapımını gerçekleştiremedikleri takdirde etraflarındaki damarlardan difüzyon ile beslenir ve tümör 100 µm den 200 µm'ye büyüdüğünde tek başına difüzyon tümörün oksijenasyonu için yeterli değildir. Bu hacimden sonra çoğalmaları ve metastaz yapabilmeleri için anjiogenez gereklidir. Anjiogenez; çok sayıda proanjiogenik ve antianjiogenik moleküllerin regüle ettikleri oldukça karmaşık ve dinamik bir süreçtir. Proanjiogenik faktörler ile antianjiogenik faktörler arasında normalde bulunan dengenin proanjiogenik faktörler lehine değişmesi sonucu yeni damar oluşumu meydana gelir. Anjiogenik faktörler; tümör hücrelerinden, ortamdaki fibroblast ve monosit gibi hücrelerden ve kollajen matriksin yıkılması sonucu ortaya çıkarlar. Anjiogenik faktörler VEGF, bFGF, TGF- $\alpha$ , PDGF, HGF/SF, TNF- $\alpha$ , EGF'ler, Plasental büyüme faktörü, Tissue Factor, IL-6 ve IL-8, Angiogenin, Angiopoietin-1, Siklooksijenaz – 2 ( COX-2), Nitrik Oksit (NO)'tir. Anti-anjiogenik faktörler Trombospondin 1 ve 2, Endostatin,  $\beta$  Angiostatin, Interferon  $\alpha$  ve  $\beta$ , Interlökin 12 , Platelet Faktör 4 fragmanı, Angiopoietin-2, Human macrophage metalloelastase, TIMP 1 ve 2, Vasostatin'dir.

### **2.10. Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon Çalışması**

Son on yılda, üst havayolu ve sindirim sisteminin yassı hücreli karsinomunun tedavisi, ameliyat temelli bir yaklaşımdan organ koruyan kemoradyasyon tedavilerine doğru yön değiştirmiştir. Hastalığı III ve IVA aşamasında olan hastaların geleneksel standart bakımı, cerrahi rezeksiyon ardından radyoterapiydi. Bu yaklaşım, konuşma ve yutkunmada zorluğu getirmekte ve hayatta kalma oranları ancak %30-%40'lara ulaşabilmekteydi (94). Kemoterapi eklenmesinin sağkalımında iyileşme göstermesi sonrası indüksiyon ajanı ve radyoduyarlaştırıcı olduğunu gösteren çalışmalar yayınlandı (95-99).

Üst havayolu ve sindirim sisteminin yassı hücreli karsinomlarının hepsi kemoterapiye eşit şekilde yanıt vermediğinden, tümörün yanıt verip vermeyeceğini belirlemek için kısa süreli bir kemoterapi (indüksiyon kemoterapisi) verilmesi yaygın

olarak uygulanmaktadır. Birçok merkezde indüksiyon kemoterapisine yanıt vermeyen hastalar, ameliyata, ardından radyoterapiye gitmektedir. Tümör yanıtını değerlendirmedeki “altın standart” indüksiyon kemoterapisinden önce ve sonra genel anestezi altında biyopsi ile direkt laringoskopidir. Bu prosedür, genel anestezi riskine ilaveten kanama ve enfeksiyon risklerini de içerir. Ayrıca, tümör hacmi değerlendirmesinin tümör derinliğinin tam olarak görüntülenememesi konusunda bir subjektiflik unsuru da söz konusudur. Tümör yanıtının değerlendirilmesi için alternatif, noninvaziv ve etkili bir metodun geliştirilmesi, hastaları sözü edilen bu risklerden kurtarabilir. BT ya da MR görüntüleme ile birlikte yapılan anatomik görüntüleme bir yaklaşımdır; ancak bu çalışmaların tümörün lokasyonuna göre yorumlanması bazen zor olabilir

Bilgisayarlı tomografi (BT) perfüzyonu, kan hacmi (BV), kan akışı (BF), ortalama geçiş süresi (MTT) ve kapiller permeabilite yüzey alan ürünü (CP) gibi fizyolojik parametreleri değerlendirebilen bir görüntüleme tekniğidir. BT intrakraniyal kitle lezyonları, tümör, enfeksiyon ve nekrozun tespiti ve karakterizasyonu için klinik bir araç olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır (100-102). Bu teknikleri kullanan araştırmacılar yakındaki normal yapılarla karşılaştırıldığında, baş ve boynun yassı hücreli karsinomunda artan BF, BV, CP ve azalan MTT olduğunu göstermişlerdir (103). Hermans ve arkadaşları, BT ile belirlenen tümör perfüzyonunun kemoterapi ile ya da kemoterapi olmadan tanımlayıcı radyoterapi ile tedavi edilen baş ve boynun yassı hücreli karsinomunda lokal kontrolün boyun bölgesinin ilerlemiş yassı hücreli karsinomlarında indüksiyon kemoterapisi öncesi bağımsız bir tahmin unsuru olduğunu göstermiştir (104). Üst solunum yolu ve sindirim sisteminin ileri yassı hücreli karsinomu için indüksiyon kemoterapisinden önce ve sonra BT perfüzyonu parametrelerinin kullanımını karşılaştıran bir hazırlık çalışmasında, Gandhi ve arkadaşları endoskopik yanıtla karşılaştırıldığında indüksiyon kemoterapisinden sonra tedavi öncesi BF ve BV’de %20’lik bir azalma olduğunu tespit etti (105).

### **2.11. CD105 (Endoglin)**

Anjiojenez malign tümörlerin progresyonunda önemli bir yere sahiptir. Mevcut veriler artmış mikrodamar dansitesinin bazı kanserlerde hastanın sağkalımı



ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Baş-boyun yassı hücreli kanserinde bazı çalışmalar mikrodamar dansitesinin bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermişken diğer çalışmalar böyle bir ilişki saptamamıştır (106).

CD105 anjiyogenik endotel hücrelerinde eksprese edilen proliferasyon ilişkili ve hipoksiyle indüklenebilen bir proteindir. CD105 anjiyenezde TGF $\beta$  (transforming growth factor beta) sinyalini düzenleyerek rol oynar (107). CD105 antikoru kullanılarak tanımlanan intratümoral MVD bağımsız bir prognostik gösterge olarak bulunmuştur ve artmış MVD daha kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (108). Pek çok çalışma CD105'in kan damarlarının gelişiminde rol oynadığı ve meme kanseri, cilt melanomu, kolon karsinomu, özafagus karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, jinekolojik kanserler, prostat kanseri, renal hücreli kanser, baş-boyun kanseri ve multipl myelomu içeren farklı tümör tiplerinde intratümoral mikrodamar dansitesini ölçmede güçlü bir belirteç olduğunu ortaya koymaktadır (108, 109). CD105'in tümör anjiyoneziyle ilgili olduğuna dair öngörüler CD105'in değişik tümör dokularının endotellerinde normal dokulara göre kuvvetli olarak salınmasından kaynaklanır (110, 111). CD105, MVD'nin ölçümünde belirgin derecede umut veren günümüzde yaygın olarak kullanılan anjiyenez belirtecidir.

## **2.12.VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü)**

Anjiyonezin başlangıcının tümör oluşumunda erken bir olay olduğu ve tümör progresyonunu ve metastazı kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. Anjiyogenik aktiviteyle birlikte birçok büyüme faktörü de açıklanmıştır. Bunlar fibroblast büyüme faktörleri (FGF'ler), trombositlerden elde edilen büyüme faktörü (PDGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). VEGF, PDGF'ye yapısal benzerliği olan dimerik bir glikoproteindir. Alternatif mRNA zincirleriyle ortaya çıkan VEGF'nin bazı varyantları tanımlanmıştır. VEGF'nin ekspresyon paterni embriyonik anjiyonezdeki rolle tutarlı olduğu için VEGF'nin in vivo olarak tümör anjiyonez faktörü olarak işlev görebileceği tahmin edilmektedir. VEGF mRNA, bazı primer tümörlerde oluşmaktadır, VEGF invitro olarak tümör hücre sıraları tarafından üretilmektedir ve VEGF mitojenik aktivite endotelial hücreler tarafından sınırlandırıyor gibi görünmektedir (112-114). VEGF yolağı normal ve patolojik

anjiojenezde önemli rol oynar, çeşitli sinyal ağlarını tetikleyerek endotelial hücre sağkalımı, migrasyonu, mitogenezisi, differansiasyonu sağlar ve vasküler permeabilite artışı ile sonuçlanır. VEGF yolağı hipoksi, PDGF, hepatosit büyüme faktörü ve diğer sitokinler ile kontrol edilir (115-118). VEGF'ye ait 3 reseptör tanımlanmıştır. VEGF R1, VEGF R2 VE VEGF R3. VEGF ailesi içinde VEGF A majör rol oynar, insanlarda aktivitesini 2 tirozin kinaz reseptörü üzerinden gösterir. VEGF B, koroner arter hastalığı gelişiminde ve kanser anjiojenezinde, VEGF C ve VEGF D'nin lenfatik sistem gelişiminde ve vasküler permeabilite artışındaki rolü önemlidir. VEGF tümör tarafından eksprese edilir ve böylece düzeyi artar. Bu tümör hücrelerinin VEGF üretimi ile yeni damar gelişimi uyarılmış olur. Bu yolun bozulması ile kanserde başarılı tedavi sağlanabilir (119, 120).

VEGF A'nın en önemli aktivitesi mikrovasküler permeabiliteyi arttırmaktır. Bunun sonucu olarak fibrinojen ve diğer pıhtılaşma proteinlerini içeren plazmanın sızmasıdır. Böylece pıhtılaşma sistemi hızlıca aktive olur, doku faktör yolunun aktivasyonu sonucunda tümör stromasında ekstraselüler matrikste fibrin depolanır. Bu durum da endotelial hücre migrasyonuna yardım eder. Ligandların bağlanması sonucu VEGF R2 aktive olarak, vasküler permeabilitenin migrasyon ve proliferasyonun artışı meydana gelir (118, 119). Tümör VEGF ekspresyonu artışı kolon kanseri, meme kanseri, mide kanseri, yassı hücreli kanserlerde kötü prognozla ilişkilidir (121). Solid tümörlerin bir özelliği olan hipoksi, VEGF için önemli bir tetikleyicidir (122). Hipoksik kanser hücreleri daha invaziv ve metastatiktir. Apoptozise dirençlidir ve bunun sonucunda radyoterapi ve kemoterapiye de dirençlidir (123).

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bölümünde, 10 Kasım 2008 tarihli, 2008/449 sayılı Etik Kurul kararıyla, Nisan-2008 ile Haziran-2010 yılları arasında ileri evre (evre III-IV) larinks kanseri tanısı almış 26 hastanın verisi prospektif olarak analiz edildi.

#### 3.1. Olguların Neoadjuvan Kemoterapiye Uygunluk Kriterleri

1. Evre III veya IV lokal ileri operabl (uzak metastazı olmayan) larinks kanserli hastalar
2. Ölçülebilir lezyonu olan hastalar
3. Patolojik tanısının yassı hücreli karsinom olması
4. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans statüsü 2 ve altı olan hastalar. ECOG performans kriterleri Tablo 3.1’de belirtilmiştir.
5. Beyaz küre sayısını  $4000/ \text{mm}^3$  , trombosit sayısını  $120.000 / \text{mm}^3$ , yeterli kemik iliği rezervi olması.
6. 24 Saatlik kreatinin klirensinin  $60 \text{ ml/dak.}$ ’dan fazla olması
7. Total bilirubin seviyesinin  $2 \text{ mg/dL.}$ ’den az olması

#### 3.2. Neoadjuvan Kemoterapi İçin Dışlanma Kriterleri

1. Cilt kanseri harici primer kanser hikayesi olan hastalar
2. 75 Yaşın üstünde hastalar
3. Uzak metastaz varlığı
4. Yaşam beklentisi 12 haftadan az olan hastalar
5. Önceden baş-boyun bölgesine radyoterapi alanlar
6. ECOG performans statüsü  $>3$  olan hastalar
7. Bilinen karaciğer ya da böbrek yetmezliği bulunan hastalar

### 3.3. ECOG Performans Kriterleri

#### Derece Performans Değerlendirmesi

0 Tamamen aktif, kısıtlama olmaksızın hastalık öncesindeki performansına sahip

1 Zorlu aktivitelerde kısıtlanma var, ancak hafif ev ve büro işlerinde çalışabiliyor.

2 Günün %50'sinden fazlasında ayakta ve kendine yetecek kapasitede, iş yapamıyor.

3 Günün %50'sinden fazlasını yatakta ve kısıtlı olarak kendine yetecek kapasitede.

4 Kendine yetecek gücü yok, yatağa bağlı ve hastane bakımına gereksinimi var.

#### 3.4. Evrelendirme ve Takip

Hastalar 2010'da American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından belirlenen evreleme kriterlerine göre değerlendirildi (19). Tedavi öncesi tüm hastaların genel fizik inceleme bulgularına bakıldı, palpabl lenf nodu varlığı, tümör büyüklüğü, ECOG performans durumu değerlendirildi ve kayıt altına alındı. Serum biyokimya, tam kan sayımı ve periferik yaymalarının sonuçlarına bakıldı. İki yönlü akciğer grafileri ve boyun bilgisayarlı tomografileri değerlendirildi. Tedavi öncesi direkt laringoskopi yapılan hastalarda primer tümör bölgesi değerlendirildi. Neoadjuvan kemoterapi sonra aynı işlemler yinelenerek tedavi cevabı değerlendirildi. Primer tümör bölgesi ve lenf nodu cevaplarına ayrı ayrı bakıldı. Tam cevap (TC), klinik olarak tümör varlığının tümüyle ortadan kalkması, kısmi cevap (KC) ölçülen lezyonun en uzun çapının % 50'den daha fazla küçülmesi olarak ifade edildi. Tümörün en uzun çapının % 30 ve daha fazla artması progressif hastalık (PH) olarak değerlendirildi. Bu tanımların dışındaki tüm yanıtlar ise stabil hastalık (SH) olarak kabul edildi(124). Kemoterapi toksisitesi Eastern Cooperative Oncology Group Common toxicity Criteria (EORTC-CTC) ölçeğine göre hematolojik,

toksitesisi baz alınarak irdelendi ve kayıt altına alındı (125). ECOG toksisite kriterleri Tablo 3.1’de belirtilmiştir.

Tablo.3.1. ECOG Hematolojik Toksikite Kriterleri

		0	1	2	3	4
Lökopeni	BK x 10 <sup>3</sup>	≥ 4	3-3.9	2-2.9	1.0-1.9	<1.0
	Granülosit	≥2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
	Lenfosit	≥2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Trombositopeni	Plt x10 <sup>3</sup>	N	75.0-N	50.0-74.9	25-49.9	<25
Anemi	Hb	N	10.0-N	8.0-9.9	6.5-7.9	<6.5

### 3.5. Kemoterapi Protokolü

Kemoterapi protokolü; Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> (1.gün), 5-FU 750mg/m<sup>2</sup> (5 gün süre), Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> (1. gün) (her 21 günde bir ) şeklinde uygulandı. 5-Fluorourasil 24 saatlik infüzyon, sisplatin ise 4–6 saatlik infüzyon ve docetaxel 1 saatlik infüzyon şeklinde verildi. Kemoterapi öncesi yeterli oral hidrasyonu takiben sisplatin 1000 cc serum fizyolojik içinde, 5-FU 1000 cc %5 dekstroz içinde, docetaxel ise 500cc serum fizyolojik içinde uygulandı. Tedavi öncesi serum kreatinin seviyesinin % 25’den daha fazla arttığı veya kreatinin klirensinin 40 ml/dakika’dan daha az olduğu durumlarda sisplatin kesildi. Antiemetik profilaksisi olarak deksametazon ve serotonin reseptör antagonistleri kullanıldı.

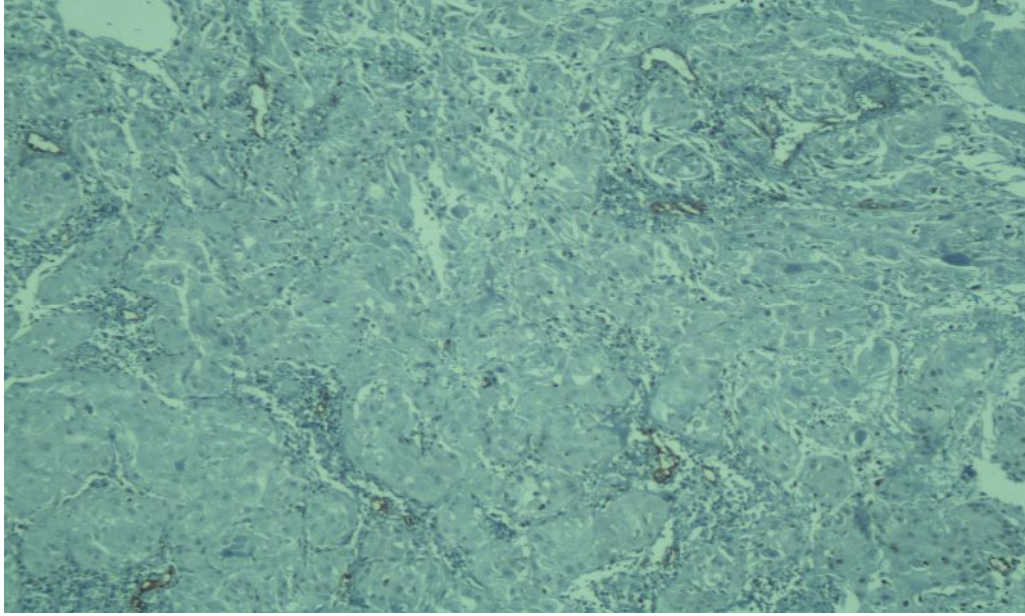
### 3.6. Patolojik Değerlendirme

Olgulara ait patoloji spesmenlerinin tümü Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında değerlendirilmiştir. Larinks yassı hücreli karsinom varlığı doğrulandıktan sonra tümör farklılaşma derecesi belirlenmiş ve farklılaşmamış, az derecede farklılaşmış, orta derecede farklılaşmış, iyi derecede farklılaşmış olarak sıralanmıştır.

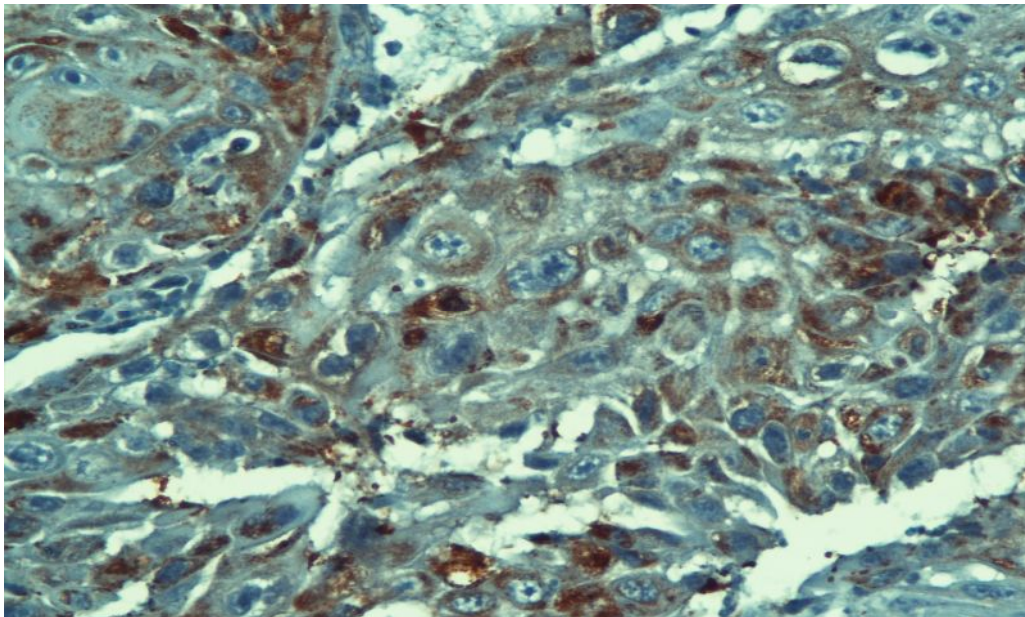
**a. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi:** Her olgu için hazırlanan 3-4 mikron kalınlığındaki kesitlere CD105 (Thermo Scientitic USA) ve VEGF (Thermo Scientitic USA) ile streptavidin-biotin peroksidaz yöntemi kullanılarak immünohistokimyasal boyama uygulandı. Kesitler Poly-L-Lysin'li lamlar üzerine alındı. Boyama öncesi genel deparafinizasyon etüv ve xlene ile dehidrasyon %96'lık alkol ile sağlandı. İmmünohistokimyasal boyama kapalı, nemli bir ortamda gerçekleştirildi. Kesitlere sırasıyla 10 dakika %3'lük hidrojen peroksidaz, 30 saniye distile su, 2 dakika phosphate buffer saline (PBS) (ph;7,4) , 5 dakika blok solüsyonu, 60 dk primer antikor, 2 dakika PBS, 30 dakika link, 2 dakika PBS, 30 dakika streptavidin, 2 dakika PBS, 1-10 dakika chromogen(AEC), 30 saniye akan çeşme suyu, 30 saniye Hematoksylen boyası, 30 dakika akan çeşme suyu ve 30 saniye distile su uygulandı. Lamlar havada kurutulduktan sonra 5 damla kapatma maddesi damlatılıp lamel kapatıldı.

**b. CD105:** Mikrodamar sayımı Weidner ve arkadaşları tarafından ortaya konulan kriterlere göre yapıldı. Spesmenler küçük büyütme (X40 ve X100 ) ile taranarak en yüksek mikrodamar sayısına sahip invaziv karsinom alanları saptandı. En yüksek mikrodamar sayısına sahip (vasküler hot spots) dört alandaki mikrodamar X 200'lük büyütme sahasında (X20 objektif lens , X10 oküler lens) sayıldı. Elde edilen sayımların ortalaması esas alındı. Komşu kan damarlarından, tümör hücrelerinden ve diğer bağ dokusu elemanlarından açıkça ayırt edilebilen kahverengi boyanmış endotelial hücreler ve endotelial hücre kümeleri sayıma dahil edildi (126).

**c. VEGF:** Parafin bloklardan elde edilen kesitlere uygulanan VEGF sitoplazmik boyanma yoğunluğuna göre skorlandı. Buna göre skor 0:negatif, skor 1: şüpheli veya çok zayıf, skor 2: orta, skor 3: şiddetli olarak değerlendirildi. Aynı kesitte farklı yoğunlukta immünboyanmanın olduğu durumlarda en yüksek skor boyanma yoğunluğu olarak kabul edildi. Kesitlerde yer alan makrofajlar internal kontrol olarak kullanıldı. Sonuçta skor 0 ve skor 1 olan vakalar negatif, skor 2 ve skor 3 olan vakalar pozitif olarak değerlendirildi (127).

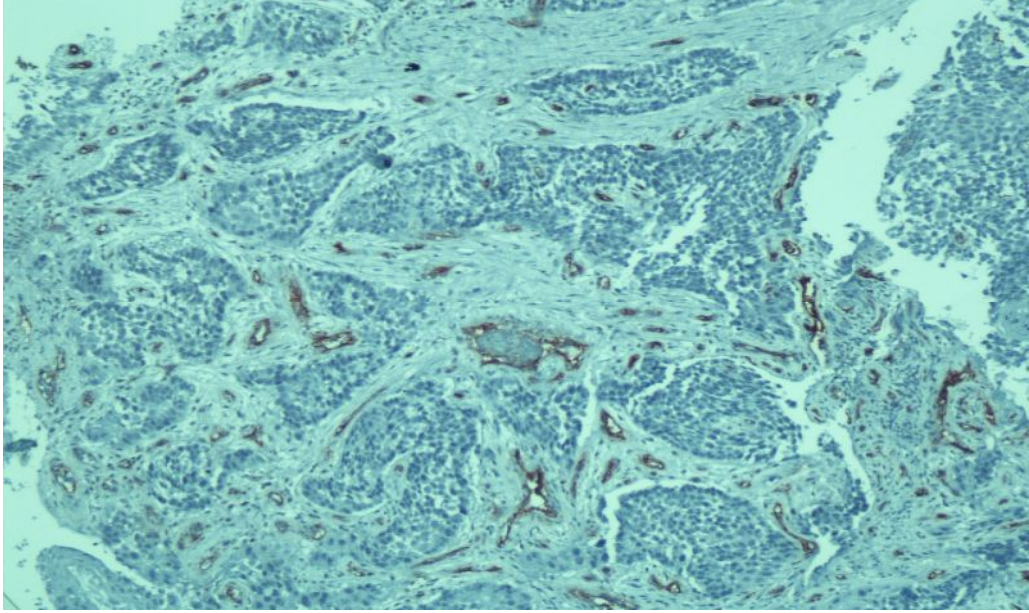


Şekil 3.1. İmmüno histokimyasal tetkik ile CD105 ve VEGF'nin görüntülenmesi  
A.Tümoral dokuda CD105 ile pozitif boyanma gösteren çok sayıda damar izlenmektedir (X100).

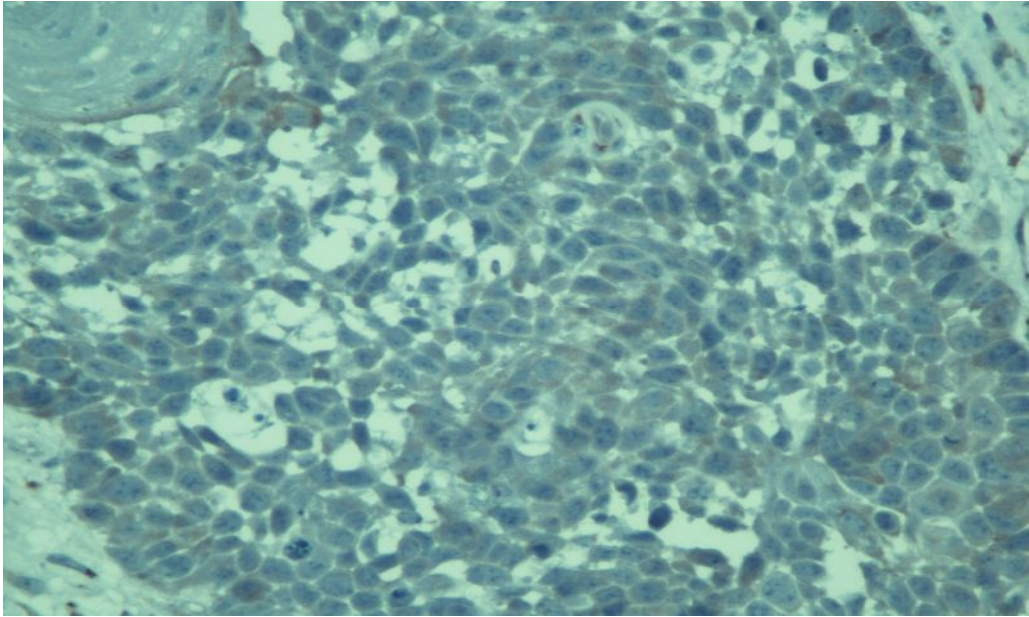




B.Tümoral dokuda CD105 ile boyanma gösteren az sayıda damar mevcuttur (X100).



C.Tümoral hücrelerde VEGF ile skor 3 şiddetinde boyanma gözlenmektedir (X400)

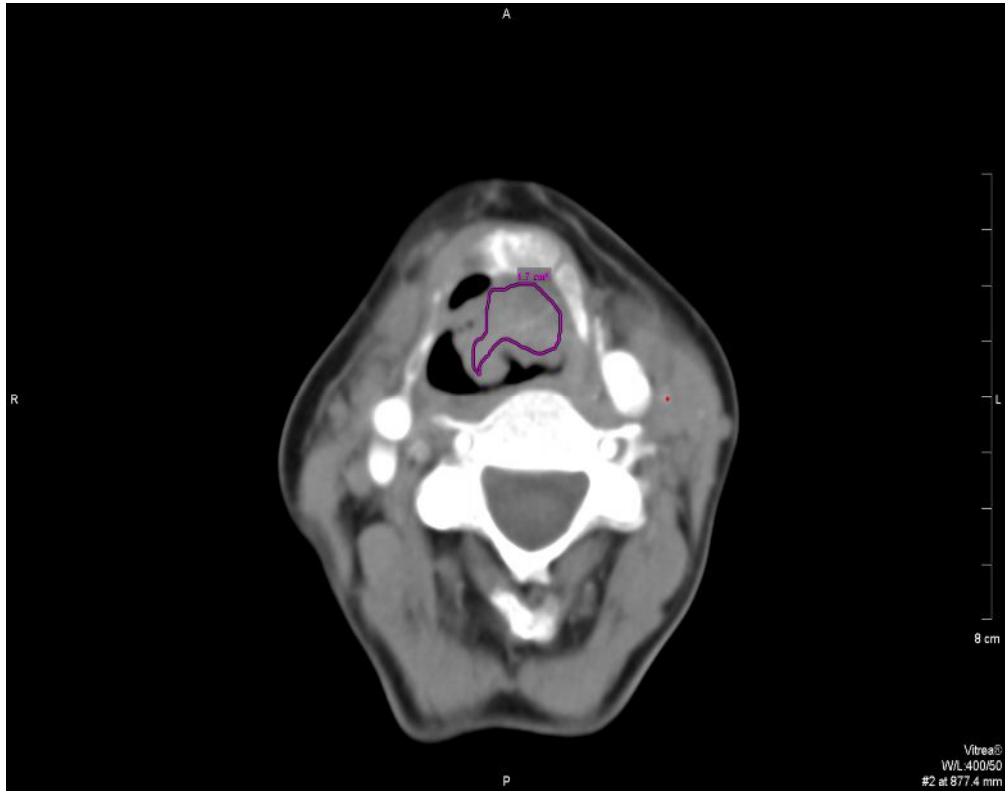


D.Tümoral hücrelerde VEGF ile skor 1 şiddetinde boyanma gözlenmektedir (X400)

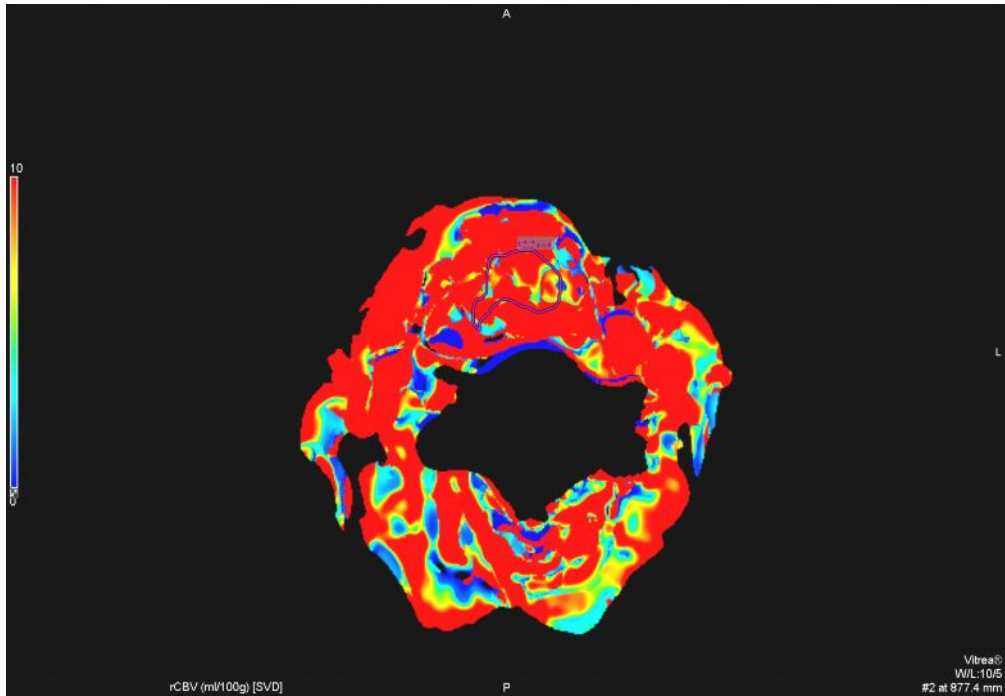


### 3.7. Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon Protokolü

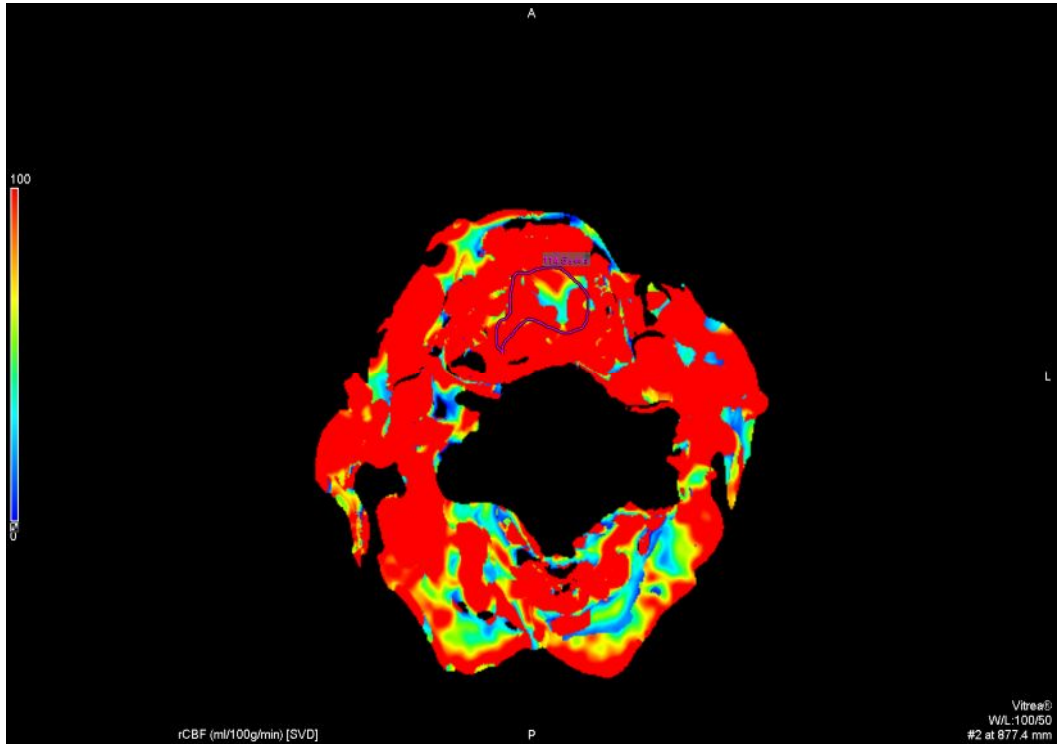
Tüm perfüzyon BT çalışmaları, çoklu dedektör tarayıcısından alınmıştır (Aquillion 64, Toshiba Tokyo, Japonya). BT perfüzyonu ile boynun BT'si aşağıdaki teknik kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bilinen primer bölge üzerinden bir "lokalizer" kontrast olmayan BT yapılmıştır. Perfüzyonu ölçmeye yönelik ilgi alanı, kontrast olmayan lokalize görüntülerinde belirlenen büyük anomalinin en büyük alanında toplanmıştır. Tümör seviyesinde 5mm'lik dört komşu bölge seçildi. 400 mg/mL iyonik olmayan intravenöz kontrastın elli mililitresi 4 mL/s'de enjekte edildi. Enjeksiyonun 5. saniyesinde, aşağıdaki parametreler kullanılarak sürekli alım başlatıldı: 120kV, 64x0.5 mm kolimasyon, 0.75 saniye rotasyon zamanı, 2.04 cm/sn gantri rotasyonundaki masa hareketi, 360 efektif mAs. Perfüzyon verileri, Vitrea Brain Perfusion yazılım paketinin kullanımı ile son işlemden geçti. Kontrast güçlendirme eğrileri oluşturmak için ipsilateral internal karotid arter ve internal jugüler vane bir ilgi bölgesi yerleştirildi. Veriler daha sonra CP (kapiller permeabilite yüzey alan ürünü), BF (kan akışı), BV (kan hacmi) ve MTT'yi (ortalama geçiş süresi) temsil eden renkli haritalara dönüştürüldü. Daha sonra, primer tümör bölgesini bilen baş ve boyun radyolojisinde uzmanlaşmış bir nöroradyolog olan tek bir gözlemci, aşağıdaki metodu kullanarak primer tümördeki ilgili bölgelerini almıştır. Tümörün kontrastı güçlendirilmiş BT'de lokalize edilmesinden sonra, tümörün en büyük kesitsel alanının olduğu seviye seçildi. İlişkili peritümöral hiperemi ölçümlerini azaltmak için tümörün nekrotik bölümlerini çıkarılırken tümörün solid, homojen şekilde perfüze olmuş bölümlerinin mümkün olduğunca büyük kısmını birleştirecek şekilde kullanıcı tanımlı bir ilgili bölgesi elle çizildi.



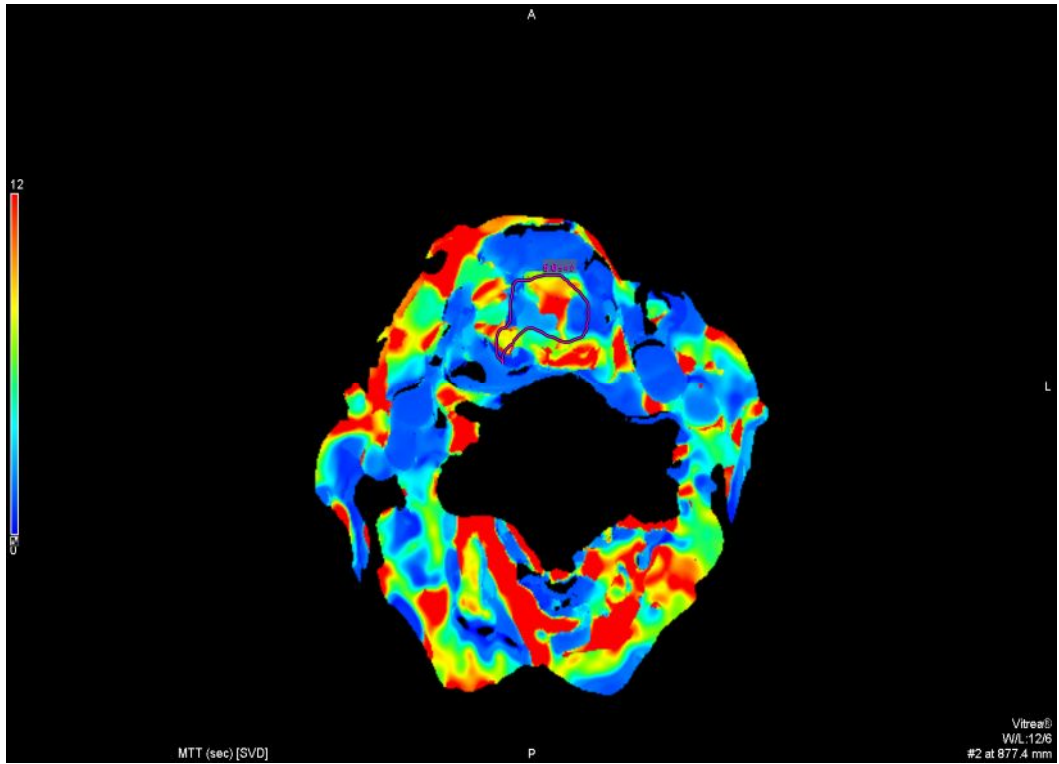
Şekil.3.2. BT Perfüzyon Çalışmaları: A.Tümörün etrafındaki çerçeve



B.Tümör seviyesindeki boyunun BV haritası



C. Tumor seviyesindeki boyunun BF haritası



D. Tumor seviyesindeki boyunun MTT haritası

### 3.8. İstatistik Yöntem

Tüm veri analizleri SPSS 15.0 paket programı ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım göstermeyen skor değişkenlerinden oluşan verilerin grup sayılarına göre Kruskal-Wallis testi ile analiz edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için normalite testleri sonucunda normal dağılmayan veriler Spearman Correlation testlerinden yararlanılmıştır. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise, Chi-square testi yapılmıştır. Hastalığa maruz kalan bireyin tedaviden sonra ne kadar yaşayabileceğini tahmin etmek için Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır.  $P < 0.05$  olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Olgu Özellikleri

Nisan 2008 ile Haziran 2010 yılları arasında lokal ileri 26 larinks kanserli olgu incelendi. Hastaların 22 (% 84,6)'si erkek, 4 (% 15,4)'ü kadındı. Ortalama yaş 54 olup 33 yaş ile 76 yaş arasında değişiyordu. Ortanca yaş 53'dü. Hastaların primer tümör yerleşim bölgeleri supraglottik 13 (%50), glottik 8 (%30,8) ve subglottik ya da subglottik uzanımlı olgu 5 (%19,2)'di. TNM evrelemesine göre değerlendirildiğinde 1 olgu (%3,8) evreII, 2 olgu (%7,7) evre III, 21 olgu (%80,8) evre IVA, 1 olgu (%3,8) evre IVB, 1 olgu (%3,8) evre IVC olarak ayrıldı. Tedavi öncesi hastaların performans durumları (PS); PS 0: 18 (% 69,2), PS 1: 8(%30,8) şeklinde saptandı. 24 olguda (%92,3) sigara içimi öyküsü mevcut olup sigara tüketim ortalaması 35,5 paket/yıl olarak bulundu. Alkol tüketimi sorgulandığında 6 olgunun (%23,1) haftada bir kez veya daha sık alkol tükettiği saptanırken 20 olguda (%76,9) alkol kullanım öyküsü tanımlanmadı. Çalışma dahilinde değerlendirilen olgular eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildi. 9 olguda (%34,6) insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus, 8 olguda (%30,8) hipertansiyon saptandı. Hastaların genel özellikleri Tablo 4.1.'de bildirilmiştir.

### 4.2. Olguların Evreleri

Olguların 2'sinde (%7,7) T2 tümör, 8 olguda (%30,8) T3 tümör saptanırken 16 olguda (%61,5) T4 tümör tespit edildi. Tedavi başlangıcında 4 hastada (%15,4) lenf nodu tutulumu mevcut değildi. N1 lenf nodu tutulumu olan hasta sayısı 4 (%15,4) olarak saptandı. N2 lenf nodu tutulumu olan olgu sayısı 17 (%65,4) saptanırken, 1 olguda (%3,8) lenf nodu tutulumu N3 olarak değerlendirildi. Hastalar tümör, nod, metastaz sınıflamasına göre evrelendirildiğinde 1 hasta (%3,8) T2N0M0, 1 hasta (%3,8) T2N1M0, 1 hasta (%3,8) T3N1M0, 7 hasta (%26,6) T3N2M0, 3 hasta (%11,4) T4N0M0, 2 hasta (%7,6) T4N1M0, 9 hasta (%34,2) T4N2M0, 1 hasta (%3,8) T4N3M0, 1 hasta (%3,8) T4N2M1 olarak gruplandırıldı. Tablo 4.2.'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri

Özellikler	Sayı	Yüzde(%)
<b>Ortalama Yaş</b>	54	
<b>Yaş Aralığı</b>	33-76	
<b>Erkek Hasta</b>	22	84,6
<b>Kadın Hasta</b>	4	15,4
<b>ECOG Performans Durumu</b>		
0	18	69,2
1	8	30,8
<b>Primer Tümör Bölgesi</b>		
Supraglottik	13	50
Glottik	8	30,8
Subglottik	5	19,2
<b>Evre</b>		
2	1	3,8
3	2	7,7
4A	21	80,8
4B	1	3,8
4C	1	3,8

Tablo 4.2. Hastaların evreleri

Nodal	Tümör evresi - Hasta sayıları(%)					
	T0(%)	T1(%)	T2(%)	T3(%)	T4(%)	Total
N0(%)			1 (3,8)		3 (11,4)	4
N1(%)			1 (3,8)	1 (3,8)	2 (7,7)	4
N2(%)				7 (26,9)	10(38,4)	17
N3(%)					1 (3,8)	1
<b>Total</b>			2	8	16	26

### 4.3. Tedavi

Çalışmaya dahil edilen 26 olgunun tümü neoadjuvan tedavi aldı. Olguların tümü 2 kür tedavi aldı. Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan yanıt değerlendirilmesinde 14 olguda (%53,8) kısmi yanıt, 1 olguda (%3,8) tam yanıt, 7 olguda (%26,9) stabil hastalık, 4 olguda (%15,4) progresif hastalık saptandı. Olguların neoadjuvan kemoterapi yanıtına göre dağılımları Tablo 4.3.'de görülmektedir.

Kemoterapi sonrası yan etki gelişme sıklığı incelendiğinde, 15 hastada (%57,7) bulantı kusma geliştiği gözlemlendi. 6 Olguda (%23,1) böbrek toksisitesi saptandı. Toplam 8 Olguda (%30,8) mukozit mevcuttu. 13 olguda (%50) alopesi gelişti. 10 hastada kısmi alopesi gelişirken 3 hastada total alopesi gelişti. Çalışmaya dahil edilen 26 olgunun kemik iliği toksisteleri incelenerek kayıt altına alındı. Tedavi sonrası 2 olguda (%7,7) 2. derece nötropeni saptandı. Trombositopeni sıklığına bakıldığında 2 olguda (% 7,7) ikinci derecede trombositopeni, 2 olguda (%7,7) 3.

derecede trombositopeni geliştiği saptandı. Anemi sıklığına bakıldığında 14 olguda (%53,8 ) 1. derece anemi, 1 olguda (%3,8) da 2. derece anemiye rastlandı. Anemi saptanan 15 olgudan 2'sine (%7,7) kan transfüzyonu yapıldığı tespit edildi. Trombosit transfüzyon gereksinimi incelendiğinde, 2 olguya (%7,7) trombosit süspansiyonu transfüze edildiği anlaşıldı. Tablo 4.4.'de kemoterapi toksisite dağılımı görülmektedir.

#### **4.4. Son Değerlendirme Tarihindeki Hastalık Durumu**

Çalışmaya dahil edilen 5 olgunun (%19,2) hayatta olmadığı 20 Olgunun (%76,9) yaşamakta olduğu saptandı. 1 Olgunun (%3,7) sağkalım verisine ulaşmak mümkün olmadı. Hastalar son değerlendirme tarihindeki hastalık durumlarına göre sınıflandırıldılar. 15 Olgu (%57,9) son temas tarihinde hastaliksız olarak saptandı. 3 olgunun (%11,5) lokal nüksü olduğu, 2 olgunun (%7,7) metastaz geliştirdiği lokal hastalığın kontrolde olduğu, 5 olguda (%19,2) lokal nüksle birlikte metastaz bulgusunun mevcut olduğunu tespit ettik. Hastaların son değerlendirme tarihinde buldukları hastalık durumu Tablo 4.5.'de görülmektedir. Hastaların metastaz varlığı araştırıldığında 18 olguda (%69,4) metastaz saptanmaz iken 7 olguda (%26,9) metastaz mevcuttu. Metastaz dağılımına bakıldığında 2 olgunun (%7,7) akciğer metastazı, 2 olgunun (%7,7) karaciğer metastazı, 1 olgunun (%3,7) sternokleidomastoid, 1 olgunun (%3,7) infratemporal uzanım gösterdiği, 1 olgunun (%3,7) karaciğer ve akciğer metastazına sahip oldukları tespit edildi. Metastazı mevcut olan hastaların metastaz bölgelerine göre dağılımları Tablo 4.6.'da görülmektedir.



Tablo 4.3. Olguların neoadjuvan tedavi yanıtına göre dağılımları

<b>Yanıt</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Yüzde</b>
<b>Tam yanıt</b>	1	3,8
<b>Kısmi yanıt</b>	14	53,8
<b>Stabil hastalık</b>	7	26,9
<b>Progresif hastalık</b>	4	15,4
<b>Toplam</b>	26	100

Tablo 4.4. Kemoterapi sonrası yan etkilerin dağılımı

	1.derece	2.derece	3.derece	4.derece	Toplam
<b>Bulantı-kusma</b>	15(%57,7)				15(%57,7)
<b>Böbrek</b>	6(%23,6)				6(%23,6)
<b>Nötropeni</b>		2(%7,7)			2(%7,7)
<b>Trombositopeni</b>		2(%7,7)	2(%7,7)		4(%15,4)
<b>Anemi</b>	14(53,8)	1(%3,8)			15(%57,7)
<b>Mukozit</b>	8(%30,8)				8(%30,8)
<b>Alopesi</b>	10(%38,5)		3(%11,5)		13(%50)

Tablo 4.5 .Son temastaki hastalık durumu

	Sayı	Yüzde
<b>Hastaliksız</b>	15	57,9
<b>Lokal nüks</b>	3	11,5
<b>Metastaz</b>	7	26,9
<b>Metastaz + lokal nüks</b>	2	7,7
<b>Toplam</b>	25	100

Tablo 4.6. Metastaz yerlerinin dağılımı

	Sayı	Yüzde
<b>Akciğer(AC)</b>	2	7,7
<b>Karaciğer (KC)</b>	2	7,7
<b>Sternokleidomastoid (SCM)</b>	1	3,8
<b>Temporal kemik</b>	1	3,8
<b>AC+KC</b>	1	3,8
<b>Toplam</b>	7	26,9

#### 4.5. Hastalık Evresini Etkileyen Faktörler

Hastalık evresi ile lokalizasyon arasındaki ilişki incelendiğinde supraglottik, Glottik ya da subglottik tümörlerin bütün evrelerde hastalarda benzer şekilde dağıldığı, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı (Tablo 4.7.). Hastalığın evresi ile tümör CD105 pozitifliği karşılaştırıldı. Tümör CD105 pozitifliğinin bütün evrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir dağılım farklılığı göstermediği saptandı (Tablo 4.8.). Hastalığın evresi ile tümör VEGF pozitifliği arasında ilişki incelendi. Tümör VEGF pozitifliğinin bütün evrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir dağılım farklılığı göstermediği saptandı (Tablo 4.9.). Hastalığın evresi ile tümör BV BT perfüzyon parametreleri arasında ilişki incelendi. Tümör BV BT perfüzyon parametrelerin bütün evrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir dağılım farklılığı göstermediği saptandı (Tablo 4.10.). Hastalığın evresi ile tümör BF BT perfüzyon parametreleri arasında ilişki incelendi. Tümör BF BT perfüzyon parametrelerin bütün evrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir dağılım farklılığı göstermediği saptandı (Tablo 4.11.). Hastalığın evresi ile tümör MTT BT perfüzyon parametreleri arasında ilişki incelendi. Tümör MTT BT perfüzyon parametrelerin bütün evrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir dağılım farklılığı göstermediği saptandı (Tablo 4.12.). Hastalığın evresiyle tümör farklılaşma derecesi arasında ilişki incelendi. Tümör farklılaşma derecesi ile hastalık evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptandı. Farklılaşmamış, az, orta ya da iyi derecede farklılaşmış tümörü olan hastalar benzer şekilde dağılmaktaydı. Hastalığın evresiyle hastaların performans durumları arasında ilişki incelendi (Tablo 4.13.). Hastaların performans durumları ile hastalık evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptandı, grupların benzer dağılım özelliği gösterdiği saptandı.

Tablo 4.7. Hastalık evresi ile lokalizasyon arasındaki ilişki

	Lokalizasyon			Total
	Supraglottik	Glottik	Subglottik	
<b>EVRE</b>				
<b>2</b>	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	1(%3,8)
<b>3</b>	2(%7,7)	0(%0,0)	0(%0,0)	2(%7,7)
<b>4A</b>	10(%38,5)	7(%26,9)	4(%15,4)	21(%80,8)
<b>4B</b>	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	1(%3,8)
<b>4C</b>	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
<b>Total</b>	13(%50)	8(%30,8)	5(%19,2)	26(%100)

Tablo 4.8. Hastalık evresi ile tümör CD105 ilişkisi

CD105	EVRE 2	EVRE 3	EVRE 4A	EVRE 4B	EVRE 4C	TOTAL
12	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
18	0(%0,0)	0(%0,0)	2(%7,7)	0(%0,0)	0(%0,0)	2(%7,7)
23	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
24	0(%0,0)	0(%0,0)	2(%7,7)	0(%0,0)	0(%0,0)	2(%7,7)
25	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
27	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
28	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	1(%3,8)
29	0(%0,0)	0(%0,0)	2(%7,7)	0(%0,0)	0(%0,0)	2(%7,7)
30	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
31	0(%0,0)	0(%0,0)	2(%7,7)	0(%0,0)	0(%0,0)	2(%7,7)
32	0(%0,0)	0(%0,0)	2(%7,7)	1(%3,8)	0(%0,0)	3(%11,5)
33	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
36	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
43	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
45	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
50	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
53	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
63	0(%0,0)	0(%0,0)	2(%7,7)	0(%3,8)	0(%0,0)	2(%7,7)
72	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
<b>Total</b>	1(%3,8)	2(%7,7)	21(%80,8)	1(%3,8)	1(%3,8)	26(%100)

Tablo 4.9. Hastalık evresi ile tümör VEGF ilişkisi

	VEGF			Total
	1	2	3	
<b>EVRE</b>				
<b>2</b>	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	1(%3,8)
<b>3</b>	2(%7,7)	0(%0,0)	0(%0,0)	2(%7,7)
<b>4A</b>	5(%19,2)	11(%39,2)	5(%19,2)	21(%80,8)
<b>4B</b>	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	1(%3,8)
<b>4C</b>	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
<b>Total</b>	8(%30,8)	13(%50)	5(%19,2)	26(%100)

Tablo 4.10. Hastalık evresi ile tümör BV BT perfüzyon parametreleri arasında ilişki

	Evre 2	Evre 3	Evre 4A	Total
<b>BV(ml/100g)</b> (Blood volume)				
4,76	0	0	1	1
7,10	1	0	0	1
7,80	0	0	2	2
8,21	0	0	1	1
10,86	0	0	1	1
11,50	0	0	1	1
11,80	0	0	1	1
12,65	0	0	1	1
16,50	0	0	1	1
17,00	0	0	2	2
19,00	0	0	1	1
20,00	0	1	1	2
Total	1	1	13	15



Tablo 4.11. Hastalık evresi ile tümör BF BT perfüzyon parametreleri arasında ilişki

	Evre 2	Evre 3	Evre 4A	Total
<b>BF(ml/100g)</b> (Blood Flow)				
66	0	0	1	1
74	0	0	1	1
90	0	0	1	1
98	0	0	1	1
103	0	0	1	1
109	0	0	1	1
131	1	0	0	1
133	0	0	2	2
134	0	0	1	1
141	0	0	1	1
141	0	0	1	1
142	0	0	1	1
146	0	0	1	1
150	0	1	0	1
Total	1	1	13	15

Tablo4.12. Hastalık evresi ile tümör MTT BT perfüzyon parametreleri arasında ilişki

	Evre 2	Evre 3	Evre 4A	Total
<b>MTT(saniye)</b> (Mean Transit Time)				
2,0	0	0	1	1
2,0	0	0	1	1
2,8	0	0	1	1
2,9	0	0	1	1
3,2	1	0	0	1
3,4	0	0	1	1
4,4	0	0	1	1
4,5	0	0	1	1
6,8	0	0	1	1
7,3	0	0	1	1
7,8	0	1	0	1
8,4	0	0	1	1
8,6	0	0	1	1
15	0	0	1	1
19,5	0	0	1	1
Total	1	1	13	15

Tablo 4.13.Hastalık evresiyle tümör farklılaşma derecesi arasında ilişki

	FARKLILAŞMA DERECEİ			Total
	İyi diferansiye	Orta diferansiye	Kötü diferansiye	
<b>EVRE</b>				
<b>2</b>	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	1(%3,8)
<b>3</b>	0(%0,0)	1(%3,8)	1(%3,8)	2(%7,7)
<b>4A</b>	3(%11,5)	16(%61,5)	2(%7,7)	21(%80,8)
<b>4B</b>	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	1(%3,8)
<b>4C</b>	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
<b>Total</b>	4(%15,4)	19(%74,1)	3(%11,5)	26(%100)

#### 4.6. Neoadjuvan Kemoterapi Yanıtını Belirleyen Faktörler

Hastalığın evresi ile kemoterapi yanıtı karşılaştırıldığında bütün evrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 4.14.). Tümör lokalizasyonunun kemoterapiye yanıtı ne yönde etkilediği araştırıldı. Glottik, supraglottik ve subglottik olgular karşılaştırıldığında 3 grupta da tam yanıt, kısmi yanıt, stabil veya progresif hastalığın benzer oranlarda olduğu, istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği saptandı (Tablo 4.15.). Mukozit varlığı ve böbrek toksitesinin kemoterapi yanıtına etkisi araştırıldı. Söz edilen yan etkiler gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında benzer oranlarda tam yanıt, kısmi yanıt, stabil yada progresif hastalık görüldüğü, istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadığı saptandı. Kemoterapi sonrası nötropeni gelişimi ile kemoterapi yanıtı karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptandı. Kemoterapi sonrası

trombositopeni gelişimi ile kemoterapi yanıtı arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmadığı saptandı. Kemoterapi sonrası anemi gelişimi ile kemoterapi yanıtı arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmadığı saptandı. Kemoterapi cevabı ile tümör farklılaşma derecesi arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. Tümör CD105 pozitifliğiyle kemoterapi cevabı araştırıldı. CD105 pozitifliğiyle kemoterapi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptandı (Tablo 4.16.). VEGF pozitifliğiyle kemoterapi cevabı araştırıldı. VEGF pozitifliğiyle kemoterapi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptandı (Tablo 4.17.). Tümör BV BT Perfüzyon parametreleri ile kemoterapi cevabı araştırıldı. Tümör BV BT Perfüzyon parametreleri ile kemoterapi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptandı. Tümör BF BT Perfüzyon parametreleri ile kemoterapi cevabı araştırıldı. Tümör BF BT Perfüzyon parametreleri ile kemoterapi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptandı. Tümör MTT BT Perfüzyon parametreleri ile kemoterapi cevabı araştırıldı. Tümör MTT BT Perfüzyon parametreleri ile kemoterapi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptandı.

#### **4.7. CD105 ve VEGF ile Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon Parametreleri (BV, BF, MTT) Arasındaki İlişki**

Tümörde CD105 pozitifliği artışıyla tümörde BF Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon Parametresinin düşük seviyede pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. İstatistiksel olarak bu korelasyon anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Tümörde CD105 pozitifliği artışıyla tümörde BV Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon Parametresinin düşük seviyede pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. İstatistiksel olarak bu korelasyon anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Tümörde CD105 pozitifliği artışıyla tümörde MTT Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon Parametresinin çok düşük seviyede pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. İstatistiksel olarak bu korelasyon anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Tümörde VEGF pozitifliği artışıyla tümörde BV Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon Parametresinin çok düşük seviyede pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. İstatistiksel olarak bu korelasyon anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Tümörde VEGF pozitifliği artışıyla tümörde BF Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon

Parametresinin çok düşük seviyede negatif korelasyon gösterdiği bulundu. İstatistiksel olarak bu korelasyon anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Tümörde VEGF pozitifliği artışıyla tümörde MTT Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon Parametresinin çok düşük seviyede pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. İstatistiksel olarak bu korelasyon anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama sağ kalımı 17,1 ay olup Kaplan Meier sağkalım grafiği grafik 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Tümör evresi ile 2. kür KT sonrası tedaviye yanıt ilişkisi

	2.Kür Sonrası Tedaviye Yanıt				Total
	Tam Cevap(TC)	Kısmi Cevap(KC)	Stabil Hastalık(SH)	Progresif Hastalık(PH)	
<b>EVRE</b>					
<b>Evre 2</b>	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	1(%3,8)
<b>Evre 3</b>	1(%3,8)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	2(%7,7)
<b>Evre 4A</b>	0(%0,0)	12(%46,2)	6(%23,1)	3(%11,5)	21(%80,8)
<b>Evre 4B</b>	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
<b>Evre 4C</b>	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	1(%3,8)
<b>Total</b>	1(%3,8)	14(%53,8)	7(%26,9)	4(%15,4)	26(%100)

Tablo 4.15. Tümör lokalizasyonu ile 2. kür KT sonrası tedaviye yanıt ilişkisi

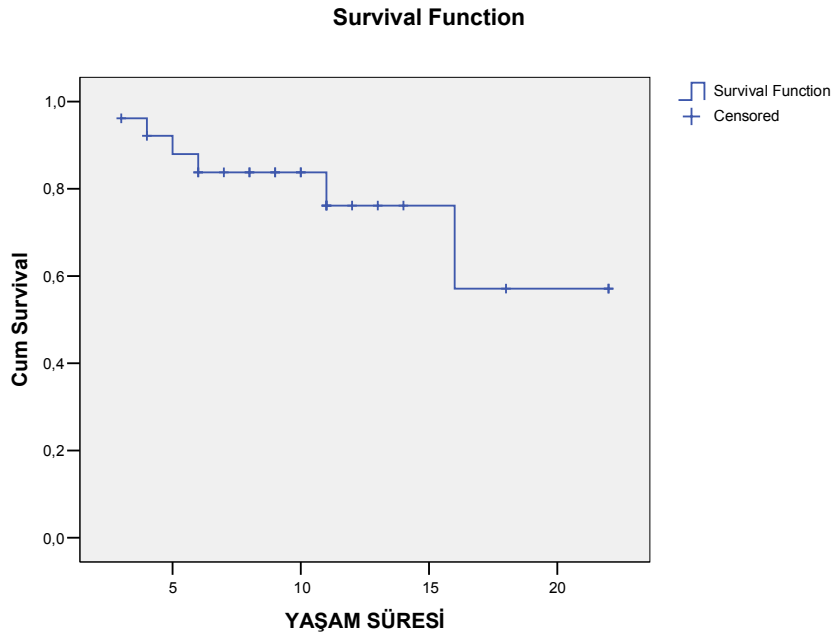
	2.Kür Sonrası Tedaviye Yanıt				Total
	Tam Cevap(TC)	Kısmi Cevap(KC)	Stabil Hastalık(SH)	Progresif Hastalık(PH)	
<b>Lokalizasyon</b>					
<b>Supraglottik</b>	1(%3,8)	6(%23)	3(%11,5)	3(%11,5)	13(%50)
<b>Glottik</b>	0(%0,0)	5(%19,2)	2(%7,7)	1(%3,8)	8(%30,8)
<b>Subglottik</b>	0(%0,0)	3(%11,5)	2(%7,7)	0(%0,0)	0(%0,0)
<b>Total</b>	1(%3,8)	14(%53,7)	7(%23,1)	4(%15,4)	26(%100)

Tablo 4.16. Tümör VEGF skoru ile 2.kür sonrası tedaviye yanıt ilişkisi

	2.Kür Sonrası Tedaviye Yanıt				Total
	Tam Cevap(TC)	Kısmi Cevap(KC)	Stabil Hastalık(SH)	Progresif Hastalık(PH)	
CD105					
12	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	1(%3,8)
18	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	1(%3,8)	2(%7,7)
23	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
24	0(%0,0)	2(%7,7)	0(%0,0)	0(%0,0)	2(%7,7)
25	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
27	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
28	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	1(%3,8)
29	0(%0,0)	0(%0,0)	2(%7,7)	0(%0,0)	2(%7,7)
30	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
31	0(%0,0)	1(%3,8)	1(%3,8)	0(%0,0)	2(%7,7)
32	0(%0,0)	3(%11,5)	0(%0,0)	0(%0,0)	3(%11,5)
33	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	1(%3,8)
36	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
43	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	1(%3,8)
45	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	1(%3,8)
50	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	1(%3,8)
53	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
63	0(%0,0)	1(%3,8)	1(%3,8)	0(%0,0)	2(%7,7)
72	0(%0,0)	1(%3,8)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%3,8)
<b>Total</b>	1(%3,8)	14(%53,8)	7(%26,9)	4(%15,4)	26(%100)

Tablo 4.17. Tümör VEGF skoru ile 2.kür sonrası tedaviye yanıt ilişkisi

VEGF Skoru	2.Kür Sonrası Tedaviye Yanıt				Total
	Tam Cevap(TC)	Kısmi Cevap(KC)	Stabil Hastalık(SH)	Progresif Hastalık(PH)	
Skor 1	1(%3,8)	6(%23)	3(%11,5)	3(%11,5)	13(%50)
Skor 2	0(%0,0)	5(%19,2)	2(%7,7)	1(%3,8)	8(%30,8)
Skor 3	0(%0,0)	3(%11,5)	2(%7,7)	0(%0,0)	5(%19,2)
<b>Total</b>	1(%3,8)	14(%53,7)	7(%26,1)	4(15,4)	26(%100)



Şekil 4.1. Olguların ortalama sağ kalım eğrisi



## 5. TARTIŞMA

Larinks yassı hücreli kanseri yüksek morbidite oranına sahip olan bir hastalık olup son dönemlerde sıklığında artış gözlenmektedir. Tanı alan hastaların büyük bir çoğunluğunun lokal ileri evrede bulunması bir yandan hastalığın tedavisini güçleştirirken, diğer yandan tedavinin yan etkilerini de arttırmaktadır. Larinks kanserinde tedavi seçeneklerini cerrahi, radyoterapi, kemoterapi oluşturmaktadır. Larinks kanserli olgular incelendiğinde, erkeklerde sık olduğu göze çarpmaktadır. Erkeklerde kanser görülme sıklığına bakıldığında, larinks kanseri onbirinci sırada yer almaktadır. Avrupa verilerine göre erkeklerdeki sıklığı kadınlara göre yaklaşık oniki kat daha fazladır (128). Çalışmamıza dahil edilen olguların %84,6'sını erkek olgular oluşturmakta olup bu yönüyle verilerimiz Avrupa literatürü ile benzerlik göstermektedir. Türkiye kaynaklı çalışmalar da erkek kadın oranını benzer şekilde rapor etmektedir. Ortug ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada erkek olgu oranı %90 olarak rapor edilmiş olup bizim serimizle paralellik arz etmektedir (129). Çalışmamızda tümör lokalizasyonları dökümante edilmeye çalışılmış ve olgular lokalizasyonlarına göre sınıflandırılmıştır. Hastaların %50'sinin tümörünün supraglottik yerleşimli, %30,8'sinin tümörünün glottik yerleşimli, %19,2'sinin subglottik ya da subglottik uzanımlı olduğu tespit edilmiştir. Konuyla ilişkili yayınlar incelendiğinde, Kuzey Batı Avrupa'da glottik tümör sıklığı fazla iken Güney Avrupa'da supraglottik yerleşimli tümörler bir miktar daha sık olarak göze çarpmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmalarda ise glottik ve supraglottik yerleşimli tümörlerin birbirine yakın oranlarda gözlendiği eşit şekilde dağıldıkları rapor edilmektedir (78). Ülkemizden yapılan çalışmalara bakıldığında elde edilen veriler bulgularımızla tam olarak örtüşmemektedir. Yüçetürk ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 52 larinks kanserli olguyu irdelemiş ve bunlardan 31 olgunun glottik, 21 olgunun supraglottik yerleşimli olduğunu rapor etmişlerdir (21). Bu çalışmadaki veriler bizim verilerimizle tam olarak örtüşmemesine karşın ülkemize ait yüksek sayıda hasta içeren bir çalışma mevcut olmadığından bu konuda yeterli olgunlukta veriye ulaşmak halen olası görünmemektedir.

Olgularımızın %92,3'ünde sigara tüketimi öyküsü mevcuttu ve sigara tüketim ortalaması 35,5 paket/yıl olarak saptandı. Olguların %23,1'inde en az haftada bir gün ve üzerinde alkol tüketimi öyküsü mevcuttu. Epidemiyolojik çalışmalar alkol tüketimi ile larinks kanseri arasında ciddi bir ilinti olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sözü geçen ilintinin doz bağımsız ve sigara kullanımı ile sinerjistik olduğu düşünülmektedir (130). Alkol kullanmasına karşın sigara tüketimi öyküsü bulunmayan olgularda bağımsız olarak larinks kanseri riskinin arttırdığına dair birtakım bilgiler bulunmasına karşın, bu konu henüz üzerinde tam olarak görüş birliği sağlanabilmiş bir konumda bulunmamaktadır. İçilen sigara miktarı ve kullanım süresindeki artışın kanser gelişim riskini belirgin olarak arttırdığını bilinmektedir (131). Ülkemizde Elci ve arkadaşları yaptıkları çalışmada larinks kanserli olgularda alkol ve sigara tüketimini yüksek oranda saptamışlardır (132-133). Çalışmaya dahil edilen olguların %53,8'inde kısmi yanıt, %3,8'inde tam yanıt, % 26,9'unda stabil hastalık, %15,4'ünde progresif hastalık saptandı. Yapılan çalışmalarda sisplatin ve sürekli 5-FU infüzyonel kemoterapisinin kombine edildiği durumlarda %85'e varan toplam yanıt ( tam yanıt + kısmi yanıt + stabil hastalık) oranlarına ulaşıldığı ifade edilmektedir. Daha önceden tedavi almamış olgularda tam yanıt oranlarının %35–55 arasında rapor edildiği çalışmalar mevcuttur (59, 134, 135). Başka bir çalışmada benzer grup hastalar üzerinde sisplatin 5-Flourourasil (CF) kemoterapi rejimi verilerek yanıt oranları değerlendirilmiş ve toplam cevap oranı %70 olarak rapor edilmiştir (136). 1990'larda kullanılmaya başlanan ajanlardan taksanlar, baş ve boynun yassı hücreli karsinomunun tedavisinde büyük umut vaat etmiştir (137). 2. evre çalışmaları, dosetaksel artı sisplatin ve fluorourasilin (DCF) klasik sisplatin artı fluorourasil (CF) rejiminden daha etkili olabileceğini göstermektedir (138). TAX-323 çalışmasında rezektabl olmayan baş ve boynun yassı hücreli karsinomunun olduğu hastalarda CF indüksiyon kemoterapisine dosetakselin eklenmesinin sağkalımı arttırdığını göstermiştir (139). Çalışmamızda toplam cevap oranı %84,6 olarak saptanmıştır. Bulgularımız literatür verileri ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda kemoterapi sonrası olguların %57,7'sinde bulantı-kusma gözlenirken, %23,1'inde böbrek toksitesisi saptandı. Olguların %50'sinde değişik derecelerde alopesi saptandı. Çalışmaya dahil edilen olguların %7,7'sinde

nötropeni saptanırken %15,4'ünde trombositopeni gelişmişti. TAX 323 çalışmasında 3 ve 4. derece nötropeni ve lökopeni DCF grubunda daha yaygınken, ciddi trombositopeni ve anemi CF grubunda daha yaygındı. Literatür verileri ile karşılaştırıldığında; uyguladığımız kemoterapi rejimi sonrası gelişen hematolojik yan etki profilinin benzer olmadığı saptandı. Çalışmamızda literatüre göre çok daha düşük düzeylerde nötropeni ve trombositopeni saptanmasını kemoterapi sonrası olası bir febril nötropeni ve doğuracağı mortal riskleri azaltmak için 5 gün G-CSF tedavisinin uygulanması ve hastane enfeksiyonundan olguları korumak için kemoterapi sonrası komplikasyonu olmayan hastaların taburcu edilmesi ile açıkladık. Çalışmamıza dahil edilen olguların izleminde olguların %11.5'inin lokal nüksü olduğu, %7.7'sinin metastaz geliştirdiği ancak lokal hastalığının kontrolde olduğu, %19,2 lokal nüksle birlikte metastaz bulgusunun mevcut olduğunu tespit ettik. En sık metastaz gelişim bölgeleri akciğer (3 olgu-%11,5) ve karaciğer (3 olgu-%15) olarak saptandı. 1 olguda (%3,8) sternokleidomastoid kasa, 1 olguda (%3,8) da temporal kemiĞE metastaz saptandı. Olguların 3'ünde lokal nüks, 5'inde de lokal nüksle birlikte metastaz saptandı. Yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğu bizim verilerimize paralel olarak larinks yassı hücreli karsinomunda lokal bölgesel nüksün daha sık olduğu, metastazlara daha az oranda rastlandığını göstermektedir. Çalışmamızda lokal hastalığı kontrol altında olmasına rağmen uzak organ metastazı bulunan sadece 2 olgu mevcuttu. Yurtdışı kaynaklı çalışmalarda uzak organ metastaz sıklığı (lokal nüks ile birlikte) %9-10 civarında verilmektedir (140, 141). Ülkemizde yapılan çalışmalarda uzak metastaz olasılığı %7.2 olarak verilmekte ve en sık metastaz yeri olarak akciğer gösterilmektedir (142). Çalışmamızda literatüre oranla uzak metastaz sıklığı bir miktar yüksek görünmektedir. Tüm olguların kemoterapi almasına karşın metastazların sık görülmesi olguların özellikle lokal ileri evreden seçilmiş olmasına ve büyük çoğunluğunda lenf nodu tutulumunun bulunmasına bağlanabilir. Çalışmalar uzak metastaz gelişimindeki en önemli etkenlerin palpe edilebilir lenf nodu bulunması, lenf nodundan kapsül dışına yayılımın olması ve üçten fazla lenf nodu varlığı olduğunu göstermektedir. Hastalığın evresi ile kemoterapi yanıtı karşılaştırıldığında, evre II 1 olguda (%3,8) stabil hastalık saptandı. Evre III 1 olguda (%3,8) tam cevap, 1 olguda (%3,8) kısmi cevap saptandı. Evre IVA 12 olguda (%46,2) kısmi cevap, 6 olguda (%23,1) stabil hastalık, 3 olguda

(%11,5) progresif hastalık saptandı. Evre IVB 1 olguda (%3,8) kısmi cevap saptandı. Evre IVC 1 olguda (%3,8) progresif hastalık saptandı. Olgularda stabil yada progresif hastalık oranı daha sık olarak saptandı. Baş-boyun kanserlerinde ileri evre olguların kemoterapi yanıtının düşük olduğu, tümör boyutunun artışına paralel olarak kemoterapi duyarlılığının arttığı bilinmektedir (78). Bradford ve ark. çalışmamıza benzer bir hasta grubunda tedavi yanıtını belirleyen faktörleri çalışmalardır. Bu çalışmada neoadjuvan tedaviye yanıtı belirleyen en önemli etkenin tümör boyutu olduğu bulunmuştur. Tümör boyutunun azalmasına paralel olarak tam yanıt ve organ korunma sıklığının arttığı rapor edilmiştir. Çalışmamızda elde edilen veriler bu bilgiyi destekler nitelikte gözükmektedir (143). Tümör lokalizasyonu ile kemoterapi yanıtı ilişkisine bakıldığında supraglottik, glottik ve subglottik tümörlerde yanıtı ve yanıtızsız hasta oranlarının benzer olduğunu, aralarında istatistiksel farklılık olmadığını saptadık. Literatürde supraglottik ve glottik yerleşimli tümörlerin kemoterapi cevabını bire bir karşılaştıran çalışmalara rastlanmamakla birlikte farklı serilerde benzer yanıt oranlarının gözlemlendiği, lokalizasyonun kemoterapi duyarlılığı ile ilişkisi olmadığı rapor edilmektedir (144, 145). Çalışmamızda, uyguladığımız neoadjuvan kemoterapi sonrası nötropeni, anemi ya da trombositopeni gelişen olgularda kemoterapi yanıtı arasında istatistiksel fark olmadığı bulundu. Kemoterapi yan etki sıklığının kemoterapi etkinliği ile ilişkili olabileceği uzun yıllardır tartışılan bir konu olarak göze çarpmaktadır. Sorbe ve arkadaşları over kanserli olgularda tedavi sonrası kemik iliği baskılanması gelişimi ile tedavi yanıtı ve prognoz ilişkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda kemoterapiye yanıtı olgularda kemik iliği baskılanması daha fazla oranda görülmüş ancak prognoz açısından iki grup arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır (146). Yakın dönemde küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda yapılan bir çalışmada nötropeni gelişimi ile kemoterapi yanıtı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Oldukça yüksek bir hasta sayısı içeren çalışmada kemoterapi ile nötropenisi gelişen ve gelişmeyen olgular karşılaştırılmış, nötropenisi gelişen olguların tedaviye yanıt ve sağkalımlarının daha yüksek oranlarda olduğu ortaya atılmıştır (147). Bazı çalışmalar kemoterapi sonrası kemik iliği baskılanmasının kullanılan kemoterapi ilaçlarının biyolojik aktivitesinin indirek göstergesi olduğunu ortaya atmıştır (148). Tümör hücrelerinin ve sağlıklı hücrelerin ilaçla teması benzer farmako-kinetik faktörlerle etkileşmektedir (dağılım,

metabolizma vb). Kemoterapi sonrası kemik iliği baskılanması ilacın etkin bir şekilde dağılım gösterdiğini, tümör hücrelerinin de benzer şekilde ilaçla karşılaştığını düşündürmektedir. Contes ve arkadaşları adjuvan kemoterapi alan sarkomlu hastalarda nötropeni gelişmemesinin erken nüksle ilişkili olduğunu saptamışlardır. Benzer biçimde meme kanserli olgularda yapılan bir araştırmada nötropenisi gelişmeyen olgularda, nüks oranının daha yüksek olduğunu görülmüştür (149, 150). Çalışmamızda tümör VEGF pozitifliği ile kemoterapi cevabı arasındaki ilişki araştırıldı. Tümör VEGF pozitifliği ile kemoterapi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Anjiyojenik aktiviteyle birlikte birçok büyüme faktörü de açıklanmıştır. Bunlardan biri olan VEGF'nin ekspresyon paterni embriyonik anjiyojenezdeki rolle tutarlı olduğu için VEGF'nin in vivo olarak tümör anjiyojenez faktörü olarak işlev görebileceği tahmin edilmektedir. VEGF yolağı normal ve patolojik anjiyojenezde önemli rol oynar, çeşitli sinyal ağlarını tetikleyerek endotelial hücre sağkalımı, migrasyonu, mitogenezisi, differansiasyonu sağlar ve vasküler permeabilite artışı ile sonuçlanır (115-118). Tümör VEGF ekspresyonu artışı kolon kanseri, meme kanseri, mide kanseri, squamöz kanserlerde kötü prognozla ilişkilidir (121). Yapılan çalışmalar ve araştırmalar tümörlü dokularda VEGF ekspresyon artışının baş-boyun kanserli hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir (151, 152). Baş-boyun kanserlerinde lokal nüks ve metastazların VEGF ekspresyon artışıyla arttığı gösterilmiştir (153). Bununla birlikte Wong ve ark.'nın raporunda VEGF ekspresyon artışıyla hastalık surveyi arasında bir korelasyon saptanmadığı gösterilmiştir. Tümör damarlanması kemoterapi yanıtını etkileyen faktörlerden birisi olarak kabul edilmekte olup literatürde bu konudaki birikim tartışmalı olarak görülmektedir. Gadduci ve arkadaşları 2003 yılında over kanserli olgularda yaptıkları bir çalışmada tümör içi mikro damarlanmanın klinik yanıtı etkilediğini, damarlanma artışı ile beraber tam yanıt oranının arttırdığını ortaya koymuşlardır (154). Zotterstrom ve arkadaşlarının baş-boyun kanserli hastada yaptıkları bir çalışmada, tümör damarlanmasındaki artışa paralel olarak kemoterapi yanıtının da arttırdığı, damarlanma oranı yüksek tümörlerde daha yüksek oranda tam yanıt görüldüğü, ancak genel ya da hastaliksız sağkalım farklılığı gözlenmediği rapor edilmiştir (90). Yapılan birkaç çalışmada tümör damarlanması ile radyoterapi duyarlılığı arasında bir ilişki olduğu, tümörün damarlanmasındaki artışa paralel olarak radyo duyarlılığın da

arttığı bildirilmiştir (155, 156). Çalışmamızda tümör CD105 (endoglin) pozitifliği ile kemoterapi cevabı arasındaki ilişki araştırıldı. Tümör CD105 pozitifliği ile kemoterapi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. CD105 anjiyogenik endotel hücrelerinde eksprese edilen proliferasyon ilişkili ve hipoksiyle indüklenebilen bir proteindir. CD105 anjiyenezde TGF $\beta$  (transforming growth factor beta) sinyalini düzenleyerek rol oynar (107). CD105 antikorları kullanılarak tanımlanan intratümoral MVD bağımsız bir prognostik gösterge olarak bulunmuştur ve artmış MVD daha kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur(108). Pek çok çalışma CD105'in kan damarlarının gelişiminde rol oynadığı ve meme kanseri, cilt melanomu, kolon karsinomu, özafagus karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, jinekolojik kanserler, prostat kanseri, renal hücreli kanser, baş-boyun kanseri ve multipl myelomu içeren farklı tümör tiplerinde intratümöral mikrodamar dansitesini ölçmede güçlü bir belirteç olduğunu ortaya koymaktadır (108,109). Literatürde tümör vaskuleritesini tam spesifik gösteren bir belirteç gösterilemesinde CD105'in güçlü bir şekilde tümör vaskuleritesinde rol oynadığı gösterilmiştir. CD105'in tümör anjiyoneziyle ilgili olduğuna dair öngörüler CD105'in değişik tümör dokularının endotelinde normal dokulara göre kuvvetli olarak salınmasından kaynaklanır (110,111). Anjiyonezin tümör büyümesinde ve metastaz yapmadaki önemi çeşitli tümörlerde yapılan çalışmalarda defalarca gösterilmiştir. Şimdiye kadar MVD çok büyük bir titizlikle incelenmiş en önemli anjiyonez parametlerinin başında gelir(p). MVD prognostik faktör olarak defalarca birçok tümörde gösterilmesine rağmen, örneğin meme kanseri(157, 158) ve yassı hücreli kanserlerdeki prognoz üzerine etkileri de halen tartışmalıdır (159-163). Larinks kanserli olguları içeren yapılan çalışmalarda yüksek MVD skoruna sahip olgularda daha kısa hastaliksız yaşam süresi ve daha kısa yaşam süresinin olduğunu görüyoruz( 164). Birçok farklı çalışma bize CD105 yüksekliğinin hastalık nüksü ve ölümlle ilişkili olduğunu gösteriyor. CD105 yüksekliği tedavi sonrası nükslerle ilişkisi olması, kısa hastaliksız süreyle ilişkili olması nedeniyle servikal lenf nodu tutulumu olmayan erken evre larinks kanserlerinde yüksek riski göstermek amacıyla kullanılabilir (165). Tümörün büyümesi için yeni damar oluşumu gerekliliği uzun yıllardır pek çok yazar tarafından vurgulanmış olan bir konudur. Tümör damarlanmasının tedavide kullanılan sitostatik tedaviye ne yönde, hangi mekanizmalarla ve ne derecede etkili olduğu net değildir ve

üzerinde çalışılması gerekliliği olan bir konudur. Damarlanma artışının tedavi yanıtını arttırdığına ilişkin çalışmaların yanı sıra literatürde aksi yöndeki çalışmalara da sık olarak rastlanmaktadır. Damarlanması fazla olan tümörlere kemoterapi ajanlarının daha yüksek konsantrasyonlarda ulaşabileceği, dolayısıyla da kemoterapi etkisinin daha belirgin olacağı öne sürülmektedir. Diğer taraftan yüksek oranda kanlanan tümörlerin daha yüksek oranda oksijenleneceği için spontan hücre ölümünün daha az oranda görüleceğine dair görüşlerde mevcuttur. Tümör kanlanmasının sonucu olarak klonal çoğalmanın artacağı, kemoterapi aralıklarında daha hızlı bir büyüme göstererek hiperkinetik direnç gelişebileceği de öne sürülmektedir. Konunun aydınlatılması için çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir (166, 167).

Tümör BV BT Perfüzyon parametreleri ile kemoterapi cevabı karşılaştırıldı. Tümör BV BT Perfüzyon parametreleri ile kemoterapi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Tümör BF BT Perfüzyon parametreleri ile kemoterapi cevabı karşılaştırıldı. Tümör BF BT Perfüzyon parametreleri ile kemoterapi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptandı. Tümör MTT BT Perfüzyon parametreleri ile kemoterapi cevabı karşılaştırıldı. Tümör MTT BT Perfüzyon parametreleri ile kemoterapi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptandı.

Tümörde CD105 pozitifliği artışıyla tümörde BF Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon Parametresinin düşük seviyede pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. İstatistiksel olarak bu korelasyon anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Tümörde CD105 pozitifliği artışıyla tümörde BV Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon Parametresinin düşük seviyede pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. İstatistiksel olarak bu korelasyon anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Tümörde CD105 pozitifliği artışıyla tümörde MTT Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon Parametresinin çok düşük seviyede pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. İstatistiksel olarak bu korelasyon anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Tümörde VEGF pozitifliği artışıyla tümörde BV Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon Parametresinin çok düşük seviyede pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. İstatistiksel olarak bu korelasyon anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Tümörde VEGF pozitifliği artışıyla tümörde BF Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon Parametresinin çok düşük seviyede negatif korelasyon gösterdiği bulundu.

İstatistiksel olarak bu korelasyon anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Tümörde VEGF pozitifliği artışıyla tümörde MTT Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon Parametresinin çok düşük seviyede pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. İstatistiksel olarak bu korelasyon anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Bu konuda literatürde çelişkili veriler mevcuttur. BT anjio verilerinin tümör anjiyenez belirleyicileri ile ilintili olduğuna dair bulgular bulunmasına karşın ilişki kurulamayan çalışmalarada rastlamak mümkündür. Yüksek olgu sayılı çalışmalar ile bu konunun desteklenmesinin konuyu aydınlığa çıkarması açısından uygun olabileceğini düşünmekteyiz.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmaya Nisan-2008 ile Haziran-2010 yılları arasında ileri evre larinks kanseri tanısı almış 26 erişkin hasta alındı. Olguların klinik, demografik özellikleri ve neoadjuvan kemoterapiye yanıtı belirleyen faktörlerin neler olduğu ve prognostik önemleri araştırıldı. Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Hastaların 22 (% 84,6)'si erkek, 4 (% 15,4)'ü kadındı.
2. Ortalama yaş 54 olup 33 yaş ile 76 yaş arasında değişiyordu. Ortanca yaş 53'dü.
3. ECOG performans durumları PS 0: 18 (% 69,2), PS 1: 8(%30,8) şeklinde saptandı.
4. 24 olguda(%92,3) sigara içimi öyküsü mevcut olup sigara tüketim ortalaması 35,5 paket/yıl olarak bulundu. Alkol tüketimi sorgulandığında 6 olgunun (%23,1) haftada bir kez veya daha sık alkol tükettiği saptanırken 20 olguda (%76,9) alkol kullanım öyküsü tanımlanmadı.
5. TNM evrelemesine göre değerlendirildiğinde 1 olgu (%3,8) evre II, 2 olgu (%7,7) evre III, 21 olgu (%80,8) evre IVa, 1 olgu (%3,8) evre IVb olarak,1 olgu (%3,8) da evre IVc olarak saptandı.
6. Bütün olgular 2 kür KT aldı.
7. Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan yanıt değerlendirilmesinde 14 olguda (%53,8) kısmi yanıt, 1 olguda (%3,8) tam yanıt, 7 olguda (%26,9) stabil hastalık, 4 olguda (%15,4) progresif hastalık saptandı.
8. Kemoterapi sonrası 15 hastada (%57,7) bulantı kusma geliştiği gözlemlendi.
9. Kemoterapi sonrası 6 Olguda (%23,1) böbrek toksisitesi saptandı.
10. Tedavi sonrası 2 olguda (%7,7) 2. derece nötropeni saptandı.
11. 2 olguda (% 7,7) ikinci derecede trombositopeni, 2 olguda (%7,7) 3. derecede trombositopeni geliştiği saptandı.
12. Anemi sıklığına bakıldığında 14 olguda (%53,8 ) 1. derece anemi, 1 olguda (%3,8) da 2. derece anemiye rastlandı
- 13.15 Olgu (%57,9) son temas tarihinde hastaliksız olarak saptandı.3 olgunun (%11,5) lokal nüksü olduğu, 2 olgunun (%7,7) metastaz geliştirdiği lokal hastalığının

kontrolde olduğu, 5 olguda (%19,2) lokal nüksle birlikte metastaz bulgusunun mevcut olduğunu tespit ettik.

14.Hastaların metastaz varlığına baktığımızda 18 olguda (%69,4) metastaz saptanmaz iken 7 olguda (%26.9) metastaz mevcuttu.

15. Metastaz dağılımına bakıldığında 2 olgunun (%7,7) akciğer metastazı, 2 olgunun (%7,7) karaciğer metastazı, 1 olgunun (%3,7) sternokleidomastoid, 1 olgunun (%3,7) infratemporal uzanım gösterdiği, 1 olgunun (%3,7) karaciğer ve akciğer metastazına sahip oldukları tespit edildi

16. Hastalık evresi ile lokalizasyon, CD105 skoru, VEGF skoru, BT perfüzyon parametreleri ve farklılaşma derecesi arasında ilişki saptanmadı.

17. Tümör lokalizasyonu, evresi, CD105 skoru ve VEGF skoru ile kemoterapi yanıtı arasında ilişki saptanmadı.

18. CD105 ve VEGF ile Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon parametreleri (BV, BF, MTT) arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

## KAYNAKLAR

1. Landis SH, Murray T, Bolden S ,et al. Cancer statistic,1999. CA Cancerj Clin1999;49:8.
2. Firat D, Hayran M. Cancer statistics in Turkey and in the World(1990-1992). Ankara :İz Matbacılık,1995.
3. Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ,et al. Recent cancer trends in the United States. J Natl Cancer Inst 1995;87:175-82.
4. Uzcudun AE, Retolaza IR, Fernandez PB, et al. Nutrition and pharyngeal cancer; results from a case control study in Spain. Head Neck 2002;24(9):830-840.
5. Clayman GL, Lippman SM, Laramore GE , et al. Neoplasms of the head and neck. In: Bast, Kufe , Pollock, Weichselbaum, Holland, Frei, editors. Cancer medicine. 5th ed, London; BC Dencer Inc., 2000;1173-220.
6. Bosetti C, Gallus S , Franceschi S , et al. Cancer of the larynx in non-smoking alcohol drinkers and non-drinking tobacco smokers. BrJ Cancer 2002;87:516-8.
7. Rafferty MA, Fenton JE, Jones AS. The history, aetiolog and epidemiolog of laryngeal carcinoma. Clin Otolaryngol 2001;26:442-6.
8. Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, et al: Comprehentse management of head and neck tumors. New York: W.B. Saunders Company. 1986 .
9. Harry quon DH, Michael Feldman. Cancer of the head and neck. In abeloff Md : Clinical oncology, 3 3. Philadelphia: elseviere 2005; 1497.
10. Blackwell KE, Fu YS, Calcaterra TC. Laryngeal dysplasia. A clinicopathologic study. Cancer 1995; 75: 457-463.
11. Alavi S, Namazie A, Calcaterra TC, Blackwell KE. Glandular carcinoma of the larynx: the UCLA experience. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999; 108: 485-489.
12. Calcaterra TC JG, Blackwell KE. Larynx and hypopharynx. Philadelphia,: W.B. Saunders co 2001.

13. Roy B, Sessions LH, Arlene A, Foast J. *Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001.
14. Rumboldt Z, Gordon L, Bonsall R, Ackermann S. Imaging in head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2006; 7: 23-34.
15. Ruffing S, Struffert T, Grgic A, Reith W. [Imaging diagnostics of the pharynx and larynx]. *Radiologe* 2005; 45: 828-836.
16. Calcaterra TC, House J. Local anesthesia for suspension microlaryngoscopy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976; 85: 71-73.
17. Salge AK, Peres LC, Reis MA et al. Histopathologic changes in human true vocal folds: a postmortem study. *Ann Diagn Pathol* 2006; 10: 274-278.
18. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3693-3704.
19. Frederick L, Greene DLP, Irvin D, Fleming J, April Fritz CMB, Daniel G, Haller, Monica Morrow. Head and Neck Sites. In: *AJCC cancer staging handbook, sixth edition*. Springer 2002; 47-59.
20. Kessler DJ, Trapp TK, Calcaterra TC. The treatment of T3 glottic carcinoma with vertical partial laryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 1196-1199.
21. Yuceturk AV, Celik O, Eskiizmir G. The management of glottic and supraglottic cancers of the larynx in relation to neck metastasis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2003; 11: 129-133.
22. Wang MB, Lavey RS, Calcaterra TC. Efficacy and morbidity of partial laryngectomy and postoperative radiation therapy. *Laryngoscope* 1990; 100: 1146-1151.
23. Wang CC. Factors influencing the success of radiation therapy for T2 and T3 glottic carcinomas. Importance of cord mobility and sex. *Am J Clin Oncol* 1986; 9: 517-520.

24. Sessions DG, Lenox J, Spector GJ. Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. *Laryngoscope* 2005; 115: 1402-1410.
25. Yuceturk AV, Gunhan K. Supracricoid laryngectomy: oncological and functional outcome. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2004; 13: 57-61.
26. Barry B, Vereeke A, Ameline E et al. [Supraglottic laryngectomy with arytenoidectomy]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2001; 118: 165-170.
27. Burstein FD, Calcaterra TC. Supraglottic laryngectomy: series report and analysis of results. *Laryngoscope* 1985; 95: 833-836.
28. Bahar G, Nageris BI, Spitzer T et al. [Subglottic carcinoma]. *Harefuah* 2002; 141: 914-918, 929.
29. Garas J, McGuirt WF, Sr. Squamous cell carcinoma of the subglottis. *Am J Otolaryngol* 2006; 27: 1-4.
30. Liu YH, Xu SC, Tu LL et al. A rich lymphatic network exists in the inferior surface of the vocal cord. *Surg Radiol Anat* 2006; 28: 125-128.
31. Cattano D. The management of laryngeal and subglottic stenosis. *Br J Anaesth* 2006; 96: 803; author reply 803-804.
32. Szyfter W, Kruk-Zagajewska A, Borucki L et al. [Stomal recurrence after total laryngectomy]. *Otolaryngol Pol* 2006; 60: 149-155.
33. Harwood AR, Beale FA, Cummings BJ et al. Supraglottic laryngeal carcinoma: an analysis of dose-time-volume factors in 410 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 311-319.
34. Adelstein DJ, Saxton JP, Van Kirk MA et al. Continuous course radiation therapy and concurrent combination chemotherapy for squamous cell head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 369-373.
35. Itoh Y, Fuwa N. Retrospective analysis: concurrent chemoradiotherapy using protracted continuous infusion of low-dose cisplatin and 5-fluorouracil for T2N0 glottic cancer. *Radiat Med* 2006; 24: 277-281.

36. Kubota A, Furukawa M, Komatsu M. [Concurrent chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma with indication of total laryngectomy]. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2004; 107: 1004-1010.
37. Laccourreye H, Laccourreye O, Weinstein G et al. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidopexy: a partial laryngeal procedure for selected supraglottic and transglottic carcinomas. *Laryngoscope* 1990; 100: 735-741.
38. Yao M, Epstein JB, Modi BJ et al. Current surgical treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2006.
39. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 184-194.
40. Faivre S, Marti A, Rixe O et al. Preoperative sequential chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2005; 27: 311-319.
41. Munro AJ. An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 83-91.
42. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000; 355: 949-955.
43. El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 1996; 14: 838-847.
44. Schrijvers D, Vermorken JB. Role of taxoids in head and neck cancer. *Oncologist* 2000; 5: 199-208.
45. Pignon JP, Syz N, Posner M, et al. Adjusting for patient selection suggests the addition of docetaxel to 5-fluorouracil-cisplatin induction therapy may offer

- survival benefit in squamous cell cancer of the head and neck. *Anticancer Drugs* 2004;15:331-40.
46. Cohen EE. Role of epidermal growth factor receptor pathway-targeted therapy in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2659-2665.
  47. Adelstein DJ. The community approach to salvage therapy for advanced head and neck cancer. *Semin Oncol* 1994; 21: 52-57.
  48. Calais G. [Docetaxel and squamous cell carcinoma of the head and neck]. *Bull Cancer* 2004; 91: 167-171.
  49. Airoidi M, Cattel L, Cortesina G et al. Docetaxel, carboplatin and concomitant radiotherapy for unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: pharmacokinetic and clinical data of a phase I-II study. *Am J Clin Oncol* 2004;27: 155-163.
  50. Schwartz DL, Montgomery RB, Yueh B et al. Phase I and initial phase II results from a trial investigating weekly docetaxel and carboplatin given 58 neoadjuvantly and then concurrently with concomitant boost radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2005; 103: 2534-2543.
  51. Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma. Final report of the Head and Neck Contracts Program. *Cancer* 1987; 60: 301-311.
  52. Dias FL, Lima RA, Kligerman J, Cernea CR. Therapeutic options in advanced laryngeal cancer: an overview. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005; 67: 311-318.
  53. Laramore GE, Scott CB, al-Sarraf M et al. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 705-713.
  54. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-1690.

55. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890-899.
56. Catimel G. Head and neck cancer: guidelines for chemotherapy. *Drugs* 1996; 51: 73-88.
57. Chang TM. Induction chemotherapy for advanced head and neck cancers: a literature review. *Head Neck Surg* 1988; 10: 150-159.
58. Choksi AJ, Dimery IW, Hong WK. Adjuvant chemotherapy of head and neck cancer: the past, the present, and the future. *Semin Oncol* 1988; 15: 45-59.
59. Kish JA, Weaver A, Jacobs J et al. Cisplatin and 5-fluorouracil infusion inpatients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. *Cancer* 1984; 53: 1819-1824.
60. Al-Kourainy K, Kish J, Ensley J et al. Achievement of superior survival for histologically negative versus histologically positive clinically complete responders to cisplatin combination in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer* 1987; 59: 233-238.
61. Weaver A, Fleming S, Ensley J et al. Superior clinical response and survival rates with initial bolus of cisplatin and 120 hour infusion of 5-fluorouracil before definitive therapy for locally advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 1984; 148: 525-529.
62. Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A et al. Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer* 1984; 54: 811-814.
63. Hong WK, O'Donoghue GM, Sheetz S et al. Sequential response patterns to chemotherapy and radiotherapy in head and neck cancer: potential impact of treatment in advanced laryngeal cancer. *Prog Clin Biol Res* 1985; 201: 191-197.



64. E. Remenar CVH, J. Germa Lluch, S. Stewart, T. Gorlia, M. Degardin, J. Bernier, C. Spirlet, J. B. Vermorken. A randomized phase III multicenter trial of neoadjuvant docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) versus neoadjuvant PF in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Final analysis of EORTC 24971. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: 5516.
65. R. I. Haddad RT, L. Wirth, C. Norris, L. Goguen, C. Sullivan, L. O'Donnell, Y. Li, M. R. Posner. Rate of complete pathological responses (pCR) to docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) induction chemotherapy in patients with newly diagnosed, locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). In: *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 5511.
66. G. Calais YP, M. Alfonsi, C. Sire, C. Turchais, J. Tortochaux, J. Bourhis, S. Guerrif, P. Garaud. Randomize phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-01. In: *ASCO*, 2006; 5506.
67. Posner MR, Colevas AD, Tishler RB. The role of induction chemotherapy in the curative treatment of squamous cell cancer of the head and neck. *Semin Oncol* 2000; 27: 13-24.
68. Licitra L, Vermorken JB. Is there still a role for neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer? *Ann Oncol* 2004; 15: 7-11.
69. Pinto HA, Jacobs C. Chemotherapy for recurrent and metastatic head and neck cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5: 667-686.
70. Clark JR, Frei E, 3rd. Chemotherapy for head and neck cancer: progress and controversy in the management of patients with M0 disease. *Semin Oncol* 1989; 16: 44-57.
71. Dimery IW, Hong WK. Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 95-111.

72. Athanasiadis I, Taylor St, Vokes EE et al. Phase II study of induction and adjuvant chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. A long term analysis for the Illinois Cancer Center. *Cancer* 1997; 79: 588-594.
73. Tannock IF, Browman G. Lack of evidence for a role of chemotherapy in the routine management of locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1121-1126.
74. Al-Sarraf M, Kish JA, Ensley JF. The Wayne State University experience with adjuvant chemotherapy of head and neck cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5: 687-700.
75. Rooney M, Kish J, Jacobs J et al. Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin. *Cancer* 1985; 55: 1123-1128.
76. Clark JR, Fallon BG, Dreyfuss AI et al. Chemotherapeutic strategies in the multidisciplinary treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol* 1988; 15: 35-44.
77. Ensley JF, Maciorowski Z. Clinical applications of DNA content parameters in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck. *Semin Oncol* 1994; 21: 330-339.
78. Licitra L, Bernier J, Grandi C et al. Cancer of the larynx. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47: 65-80.
79. Clayman GL, Weber RS, Guillaumondegui O et al. Laryngeal preservation for advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 219-223.
80. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol* 1998; 34: 224-228.
81. Stell PM. Prognosis in laryngeal carcinoma: tumour factors. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990; 15: 69-81.

82. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 2001; 111: 1079-1087.
83. Pradier R, Gonzalez A, Matos E et al. Prognostic factors in laryngeal carcinoma. Experience in 296 male patients. *Cancer* 1993; 71: 2472-2476.
84. Stell PM. Prognosis in laryngeal carcinoma: host factors. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990; 15: 111-119.
85. Manni JJ, Terhaard CH, de Boer MF et al. Prognostic factors for survival in patients with T3 laryngeal carcinoma. *Am J Surg* 1992; 164: 682-687.
86. Georgiou A, Gomas IP, Ferekidis E et al. Prognostic significance of p53, bax and bcl-2 gene expression in patients with laryngeal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 574-580.
87. Yuen AP, Lam KY, Choy JT et al. The clinicopathological significance of bcl-2 expression in the surgical treatment of laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001; 26: 129-133.
88. Nguyen-Tan PF, Le QT, Quivey JM et al. Treatment results and prognostic factors of advanced T3--4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1172-1180.
89. Lutterbach J, Guttenberger R. Anemia is associated with decreased local control of surgically treated squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1345-1350.
90. Zatterstrom UK, Brun E, Willen R et al. Tumor angiogenesis and prognosis in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1995; 17: 312-318.
91. Albo D, Granick MS, Jhala N et al. The relationship of angiogenesis to biological activity in human squamous cell carcinomas of the head and neck. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 588-594.
92. Dray TG, Hardin NJ, Sofferman RA. Angiogenesis as a prognostic marker in early head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 724-729. 62 .

93. Teknos TN, Cox C, Barrios MA et al. Tumor angiogenesis as a predictive marker for organ preservation in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112: 844-851.
94. Forastiere A, Koch W, Trotti A, et al. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1890–900.
95. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2000;83:1594–98.
96. Anonymous. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1685–90.
97. Wendt TG, Granbenbauer GG, Rodel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998;16:1318–24.
98. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338:1798–804.
99. Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, et al. Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 1997;43:29–37.
100. Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, et al. A CT method to measure hemodynamics in brain tumors: validation and application of cerebral blood flow maps. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:462–70
101. Aksoy FG, Lev MH. Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: technique and clinical applications. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21:462–77.
102. Roberts HC, Roberts TP, Lee TY, et al. Dynamic, contrast-enhanced CT of human brain tumors: quantitative assessment of blood volume, blood flow, and

- microvascular permeability: report of two cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:828–32.
103. Gandhi D, Hoeffner EG, Carlos RC, et al. Computed tomography perfusion of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Initial results. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:687–93.
104. Hermans R, Meijerink M, Van den Bogaert W, et al. Tumor perfusion rate determined noninvasively by dynamic computed tomography predicts outcome in head-and-neck cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1351
105. Gandhi D, Chepeha D, Carlos RC, et al. Correlation between initial and early follow-up CT perfusion parameters with endoscopic tumor response in patients with advanced squamous cell carcinomas of the oropharynx treated with organ preservation therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:101–06.
106. Hobson B, Denekamp J (1984) Endothelial proliferation in tumors and normal tissues: continuous labelling studies. *Br J Cancer* 49:405–413.
107. Koleva RI, Conley BA, Romero D, Riley KS, Marto JA, Lux A, Vary CP (2006) Endoglin structure and function: determinants of endoglin phosphorylation by transforming growth factor- $\beta$  receptors. *J Biol Chem* 281:25110–25123.
108. Kumar S, Ghellal A, Li C, Byrne G, Haboubi N, Wang JM, Bundred N (1999) Breast carcinoma: vascular density determined using CD105 antibody correlates with tumor prognosis. *Cancer Res* 59:856–861.
109. Pruneri G, Bertolini F, Baldini L, Valentini S, Goldaniga M, Soligo D, Carboni N, Viale G, Lambertenghi-Delilieri G (2003) Angiogenesis occurs in hairy cell leukaemia (HCL) and in NOD/SCID mice transplanted with the HCL line Bonna-12. *Br J Haematol* 120:695–698.
110. Wang, J. M., Kumar, S., Pye, D., van Agthoven, A. J., Krupinski, J., Hunter, R. D. (1993) A monoclonal antibody detects heterogeneity in vascular endothelium of tumours and normal tissues. *Int. J. Cancer* 54,363-370.

111. Kumar, P., Wang, J. M., Bernabéu, C. (1996) CD105 and angiogenesis. *J. Pathol.* 178,363-366.
112. Folkman, J., et al. 1989. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 339: 58-61.
113. Conn, G., et al. 1990. Purification of a glycoprotein vascular endothelial cell mitogen from a rat glioma-derived cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 1323-1327.
114. Plate, K.H., et al. 1992. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature* 359: 845-848.
115. Rmali K.A. Puntis M.C.A Jiang W.G. Tumor associated angiogenesis in human kolorectal cancer. *Colorectal Disease.*2006;3-14.
116. Prat A, Casado E, Cortes J. New approaches in angiogeniv targeting for colorectal cancer. *World J Gastroenterol.*2007;13(44):5857-66.
117. Bergsland EK. Vaskuler endothelial growth factor as a therapeutic terget in cancer. *Am J Health Syst Pharm.*2004;61:S4-11.
118. Rosen LS. VEGF-targeted therapy: therapeutic potential and recent advances. *Oncologist.* 2005;10(6):382-91.
119. Balan BJ, Slotwinski R.VEGF and tumor anjiogenesis. *Centr Eur J Immunol* 2008;33(4):232-236.
120. Simiantonaki N, Taxeidis M, Jayasinghe C, Kirkpatrick CJ. Epithelial expression of VEGF receptörs in colorectal carcinomas and their relationship to metastatic status. *Anticancer Res.*2007;27:3245-50.
121. Davies MM, Jonas SK, Kaur S, Allen-Mersh TG. Plasma vasculer endotelhelial but not fibroblast growth factor levels correlete with colorectal liver metastasis vascularity and volume. *Br J Cancer.* 2000;82(5):1004-8.
122. Kerbel RS. Tumor Anjiogenesis.*N Engl J Med.*2008;358(19):2039-49.
123. Calvani M, Trisciuglio D, Bergamaschi C, Shoemaker RH, Melillo G. Differential involvement of vasculer endotelial growrh factor in the survival of hypoxic colon cancers. *Cancer Res* 2008;68(1):285-91.

124. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors; Patrick Therasse, Susan G. Arbuck, Elizabeth A. Eisenhauer, Jantien Wanders, Richard S. Kaplan, Larry Rubinstein, Jaap Verweij, Martine Van Glabbeke, Allan T. van Oosterom, Michaele C. Christian, Steve G. Gwyther. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 92, No. 3, February 2, 2000.
125. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655.
126. Weidner N, Sample JP, Weich WR. *New Edge Med* 1991; 324:1-8.
127. *Annals of surgical oncology* 14(1):248-257 intratumoral lymphatic vessels and VEGF-C expressions are predictive factors of lymph node relapse in T1-T4 NO Laryngopharyngeal Squamous Cell Carcinoma ).
128. Marioni G, Marchese-Ragona R, Cartei G et al. Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 504-515.
129. Ortug G, Ortug C, Gunduz T. Clinical implication of vascular and dimensional aspects of the cricothyroid space in the Turkish population. *Saudi Med J* 2005; 26: 718-722.
130. Altieri A, Garavello W, Bosetti C et al. Alcohol consumption and risk of laryngeal cancer. *Oral Oncol* 2005; 41: 956-965.
131. Menvielle G, Luce D, Goldberg P et al. Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13: 165-172.
132. Elci OC, Akpınar-Elci M, Blair A, Dosemeci M. Occupational dust exposure and the risk of laryngeal cancer in Turkey. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28: 278-284.
133. Elci OC, Dosemeci M, Blair A. Occupation and the risk of laryngeal cancer in Turkey. *Scand J Work Environ Health* 2001; 27: 233-239.
134. Hermans R, Meijerink M, Van den Bogaert W, et al. Tumor perfusion rate determined noninvasively by dynamic computed tomography predicts outcome in head-and-neck cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:1351-56.

135. Gandhi D, Chepeha D, Carlos RC, et al. Correlation between initial and early follow-up CT perfusion parameters with endoscopic tumor response in patients with advanced squamous cell carcinomas of the oropharynx treated with organ preservation therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:101–06.
136. Shirinian MH, Weber RS, Lippman SM et al. Laryngeal preservation by induction chemotherapy plus radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: Head the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Neck* 1994; 16: 39-44.
137. Hermans R, Meijerink M, Van den Bogaert W, et al. Tumor perfusion rate determined noninvasively by dynamic computed tomography predicts outcome in head-and-neck cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1351–56.
138. Gandhi D, Chepeha D, Carlos RC, et al. Correlation between initial and early follow-up CT perfusion parameters with endoscopic tumor response in patients with advanced squamous cell carcinomas of the oropharynx treated with organ preservation therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:101–06.
139. Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer, EORTC 24921/TAX 323 Study Group.
140. Garavello W, Ciardo A, Spreafico R, Gaini RM. Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 762-766.
141. Gonzalez-Botas JH, Vazquez Barro JC. [Epidermoid carcinoma larynx in stage IV]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57: 419-424.
142. Yucel OT, Yilmaz T, Unal OF, Turan E. Distant metastases in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18: 285-288.
143. Bradford CR, Wolf GT, Carey TE et al. Predictive markers for response to chemotherapy, organ preservation, and survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121: 534-538.



144. Vachin F, Hans S, Atlan D et al. [Long term results of exclusive chemotherapy for glottic squamous cell carcinoma complete clinical responders after induction chemotherapy]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2004; 121: 140-147.
145. Nagahashi T, Fukuda S, Homma A et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy as initial treatment for stage II supraglottic squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2001; 28 Suppl: S95-98.
146. Sorbe B, Helsing M. The prognostic importance of myelosuppression in the response to chemotherapy and survival in advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 1987; 59: 690-69.
147. Di Maio M, Gridelli C, Gallo C et al. Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of three randomised trials. *Lancet Oncol* 2005; 6: 669-677.
148. Kvinnsland S. The leucocyte nadir, a predictor of chemotherapy efficacy? *Br J Cancer* 1999; 80: 1681.
149. Cortes EP, Holland JF, Wang JJ et al. Amputation and adriamycin in primary osteosarcoma. *N Engl J Med* 1974; 291: 998-1000.
150. Carpenter JT, Jr., Maddox WA, Laws HL et al. Favorable factors in the adjuvant therapy of breast cancer. *Cancer* 1982; 50: 18-23.
151. 24. Arora S, Kaur J, Sharma C, et al.: Stromelysin 3, Ets-1, and vascular endothelial growth factor expression in oral precancerous and cancerous lesions: Correlation with microvessel density, progression, and prognosis. *Clin Cancer Res* 2005;11:2272–2284.
152. Uehara M, Sano K, Ikeda H, et al.: Expression of vascular endothelial growth factor and prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2004;40:321–325.
153. Kyzas PA, Stefanou D, Agnantis NJ: Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor correlates with positive surgical margins

- and recurrence in T1 and T2 squamous cell carcinoma (SCC) of the lower lip. *Oral Oncol* 2004;40:941–947.
154. Gadducci A, Viacava P, Cosio S et al. Intratumoral microvessel density, response to chemotherapy and clinical outcome of patients with advanced ovarian carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23: 549-556.
  155. Ito Y, Kamijo T, Yokose T et al. Microvessel density predicts the radiosensitivity of metastatic head and neck squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes. *Int J Oncol* 2001; 19: 1127-1132.
  156. Zhang SC, Miyamoto S, Kamijo T et al. Intratumor microvessel density in biopsy specimens predicts local response of hypopharyngeal cancer to radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 613-61
  157. Weidner N: Tumoural vascularity as a prognostic factor in cancer patients: the evidence continues to grow. *J Pathol* 184: 119–122, 1998.
  158. Weidner N, Folkman J, Pozza F, Bevilacqua P, Allred EN, Moore DH, Meli S, Gasparini G: Tumour angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 84: 1875–1887, 1992.
  159. Albo D, Granick MS, Jhala N, Atkinson B, Salomon MP: The relationship of angiogenesis to biological activity in human squamous cell carcinomas of the head and neck. *Ann Plast Surg* 32: 588–594, 1994.
  160. Penfold CN, Partridge M, Rojas R, Langdon JD. The role of angiogenesis in the spread of oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 34: 37–41, 1996.
  161. Moriyama M, Kumagai S, Kawashiri S, Kojima K, Kakihara K, Yamamoto E: Immunohistochemical study of tumour angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 33: 369–374, 1997.
  162. Gleich LL, Biddinger PW, Duperier FD, Gluckmann JL: Tumour angiogenesis as a prognostic indicator in T2–T4 oral cavity squamous cell carcinoma: a clinical-pathologic correlation. *Head Neck* 19: 276–280, 1997.

163. Smith BD, Smith GL, Carter D, Sasaki CT, Haffty BG: Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein levels in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 18: 2046–2052, 2000.
164. Martone T, Rosso P, Albera R, Migliaretti G, Fraire F, Pignataro L, et al. Prognostic relevance of CD105+ microvessel density in HNSCC patient outcome. *Oral Oncol* 2005;41(2):147–55.
165. Marioni G, Giacomelli L, D'Alessandro E, Staffieri C, Guzzardo V, Staffieri A, et al. Laryngeal carcinoma recurrence rate and disease-free interval are related to CD105 expression but not to vascular endothelial growth factor 2 (Flk-1/Kdr) expression. *Anticancer Res* 2008;28 (1B):551–7.
166. Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Georgoulas V et al. Angiogenesis vs. response after combined chemoradiotherapy of squamous cell head and neck cancer. *Int J Cancer* 1999; 80: 810-817.
167. Giatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis MI et al. Intratumoral angiogenesis: a new prognostic indicator for stage I endometrial adenocarcinomas? *Oncol Res* 1999; 11: 205-212.